

THESIS

HORNOM

1969

Die malignen Schilddrüsentumoren

**(Statistische Erhebungen am Patientengut
des Rieder-Institutes in den Jahren 1950-1966)**

GABRIELE CHRISTINE KASTEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0047

Aus dem Institut und der Poliklinik für Physikalische Therapie
und Röntgenologie

Direktor: Prof. Dr. med. H. v. Braunbehrens

DIE MALIGNEN SCHILDDRÜSENTUMOREN
(Statistische Erhebungen am Patientengut des Rieder-Institutes
in den Jahren 1950-1966)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gabriele Christine Kasten
aus Königsberg

München 1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. H. W. Pabst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. von Braunbehrens

Dekan : Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung : 21. Januar 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Die Struma maligna	3
1, 1 Ätiologie	3
1, 1, 1 Tierexperimentelle Erfahrungen	4
1, 1, 2 Die diskutierten Ursachen der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms beim Menschen	6
1, 1, 2, 1 Bestrahlung der Halsregion mit ionisierenden Strahlen	6
1, 1, 2, 1, 1 Beim Kind oder beim Jugendlichen	6
1, 1, 2, 1, 2 Beim Erwachsenen	9
1, 1, 2, 2 Exogener Jodmangel	10
1, 1, 2, 3 Jodfehlverwertung	12
1, 1, 2, 4 Behandlung mit Thyreostatika	12
1, 1, 2, 5 Strumektomie	12
1, 1, 2, 6 Schwankungen im Endokrinium	13
1, 1, 2, 7 Thyreoiditis	14
1, 2 Histologische Einteilung	16
1, 3 Symptomatologie und Klinik	18
1, 3, 1 Anamnese	19
1, 3, 2 Palpation der Schilddrüse und des Halses	20
1, 3, 3 Untersuchungen mit J131	22
1, 3, 3, 1 Szintigraphie der Schilddrüse	22
1, 3, 3, 2 Das Radiojod-Zweiphasenstudium nach Horst	25
1, 3, 3, 3 Das Körperprofil	26
1, 3, 4 Röntgenologische Untersuchungen	27
1, 3, 5 Untersuchungen des Blutes	27
1, 3, 6 Laryngoskopie	30
1, 4 Differentialdiagnose	31
1, 4, 1 Die subakute bis akute Thyreoiditis de Quervain	31
1, 4, 2 Die Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto	31
1, 4, 3 Die Thyreoiditis chronica Riedel	32
1, 4, 4 Die euthyreote Struma	32
1, 4, 5 Die hyperthyreote Struma	33
1, 4, 6 Die hypothyreote Struma	33
1, 4, 7 Das Nebenschilddrüsenadenom	34

	Seite
1, 4, 8 Die Kiemengangszyste und die Dermoidzyste	34
1, 4, 9 Tuberkulose, Aktinomykose und Syphilis der Schilddrüse	34
1, 4, 10 Metastastische Tumoren in der Schilddrüse	34
1, 4, 11 Die eitrige Thyreoiditis	34
1, 4, 12 Die Differentialdiagnose der zervikalen Adenitis	34
1, 5 Therapie	36
1, 5, 1 Operation	36
1, 5, 2 Radiojodtherapie	38
1, 5, 3 Externe Strahlentherapie	45
1, 5, 4 Hormontherapie	49
1, 5, 5 Behandlung mit Cytostatika	52
1, 5, 6 Ausschaltung der Hypophyse	52
2 Ergebnisse	53
3 Diskussion der Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur	118
4 Zusammenfassung	127
5 Literaturverzeichnis	129

1 DIE STRUMA MALIGNA

" Der Begriff Struma maligna ist eine klinische Sammelbezeichnung, die histologisch gesehen viele Erscheinungsformen von der metastasierenden Kolloidstruma Langhans mit histologisch gutartigem Bau, aber klinisch bösartigem Verlauf über alle mehr oder weniger differenzierten Zwischenformen bis zum ausgeprägten entdifferenzierten Karzinom und Sarkom mit histologischer und klinischer Bösartigkeit umfaßt. Gemeinsam ist dieser Sammelbezeichnung die wuchernde Struma und die Metastasierung besonders in Lymphknoten, Lunge und Skelet. " (Zitat nach PABST)

1. 1 Ätiologie

Die vielen Theorien über die Entwicklung eines Karzinoms sind eng verknüpft mit neuen Erkenntnissen auf dem Gebiete der Biochemie. Die Aufklärung der Biochemie der Krebszelle kann den Schlüssel zur Bekämpfung der Krebserkrankung bringen. In den letzten Jahren hat sich immer die Anschauung durchgesetzt, daß die Ursachen der malignen Transformation und des malignen Wachstums in einer Durchbrechung der Regulationsmechanismen zu suchen sind. Dafür sprechen die Entdeckung und die Aufklärung der regulatorischen Bedeutung bestimmter Schlüsselenzyme und der Mechanismen der Rückkoppelung (GUMMEL).

MILLER und MILLER nehmen an, daß sich die karzinogenen Noxe mit einem spezifischen Schlüsselprotein der Zelle verbindet, das am Mechanismus der Zellregulation beteiligt ist. Nach der Deletionstheorie geht dieses Schlüsselenzym verloren und dadurch wird ein unreguliertes, autonomes, d.h. malignes Wachstum ausgelöst (zitiert nach DONTENWILL).

Die karzinogene Substanz zerstört spezifische Proteine und spezifische Nukleinsäuren, die durch die sogenannte Rückkoppelung die physiologischen Regler der Synthese der Desoxyribonukleinsäure darstellen. Dieser Verlust ruft eine Aktivierung der Zellregulationseinrichtungen hervor. Durch die Regulationsstörung und die damit un gehemmte Verdoppelung der Desoxyribonukleinsäure erfolgt ein unreguliertes Wachstum (DONTENWILL).

Eine Reihe von Karzinogenen wirken vermutlich direkt auf die Gene. Die chemischen Karzinogene schieben sich zwischen die Doppelhelix der Desoxyribonukleinsäure und

bewirken eine Distorsion der Helix und damit eine Umformung des Codes für die Proteinsynthese. Da auch Röntgenstrahlen an den Basen der Nukleinsäuren angreifen, ist hier ein ähnlicher Wirkungsmechanismus denkbar (DONTENWILL).

Die Mutationstheorie von K. H. BAUER wurde durch die biochemischen Erkenntnisse wesentlich gestützt. Die durch karzinogene Noxen veränderten Gene sind vermutlich für die Dysregulation des Zellwachstums und damit der Kanzerisierung verantwortlich (16, 27).

1. 1. 1 Tierexperimentelle Erfahrungen

Die Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms beim Menschen ist bis heute ungeklärt, obwohl es im Tierexperiment auf verschiedene Weise erzeugt werden kann. GOLDBERG und CHAIKOFF berichten als erste über Schilddrüsenneoplasmen, die etwa 2 Jahre nach einer einzigen Injektion von J131 entstanden (zitiert nach LINDSAY, ohne Dosisangabe). Bis heute wurde noch nie die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms beim Menschen nach Behandlung mit J131 wegen einer Hyperthyreose beobachtet. DONIACH erzeugte gut- und bösartige Schilddrüsentumoren bei Ratten hauptsächlich durch kombinierte Behandlung mit J131 oder mit Röntgenstrahlen und Methylthiouracil. In einem Fall entstand ein Tumor nur durch externe Bestrahlung, während J131 ohne Methylthiouracil keine bösartigen Tumoren hervorrief (zitiert nach LINDSAY, ohne Dosisangaben).

PURVES und GRIESBACH erzeugten bei Ratten durch Thioharnstoffgabe gut- und bösartige Neoplasmen; gleichzeitig fanden sie morphologische Veränderungen der Hypophyse, die als Aktivitätssteigerung der TSH-produzierenden Zellen aufgefaßt werden können. Bei 88 % der Tiere entstanden Adenome, bei 50 % Adenokarzinome (zitiert nach EGLOFF).

DOBYNS erzeugte bei Ratten, Mäusen und Hamstern mit verschiedenen experimentellen Methoden Knotenkröpfe; die Schilddrüse war dabei fortgesetzter und langdauernder Stimulation durch Thyreotropin ausgesetzt. Diese Tumoren können zu metastasierenden Epitheliomen ausarten. Sie entstanden nach Fütterung mit Thiouracil, nach Jodmangelernährung, nach Bestrahlung der Schilddrüse intern (mit J131) oder extern, nach Bestrahlung der Schilddrüse und gleichzeitiger Gabe von strumigenen Medikamenten, nach Fütterung mit 2-Acetylaminofluorid und gleichzeitig mit Thyreostatika

und schließlich nach partieller Thyreoidektomie und Verabreichung von Thyreostatika. In diesen Knotenkröpfen kam es zur Entwicklung von Geschwülsten, die histologisch identisch waren mit benignen und malignen Neoplasmen des Menschen.

Umfangreiche Tierexperimente von AXELRAD und LEBLOND haben ergeben, daß eine extrem jodarme Ernährung zur Bildung von Strumen und später zur Tumorentstehung in der Schilddrüse führt. Diesem alimentären Jodmangel ist der durch die antithyreoidale Medikation bedingte sekundäre Jodmangel an die Seite zu stellen, der nach PURVES ebenfalls zur Entstehung von Schilddrüsentumoren führt. In beiden Fällen finden wir wie beim endogenen Jodmangel durch Jodfehlverwertung die Zeichen intensiver thyreotroper Stimulation der Schilddrüse (HORST).

PURVES hat gezeigt, daß die experimentellen Karzinome transplantierbar sind; wenn es sich um differenzierte Karzinome handelt, muß der Empfänger athyreot und noch im Zustand der Thyreotropin-Hypersekretion sein. Das Karzinom ist also vom hormonalen Milieu abhängig. Nach mehreren Passagen kann es anaplastisch werden; erst dann kann es auf eine normale Ratte verpflanzt werden, da es hormonal unabhängig geworden ist.

Nach DONIACH reicht schon eine partielle Thyreoidektomie zur Erzeugung einer erhöhten Sekretion von Thyreotropin aus. Wird die Zufuhr von Thyreostatika im Experiment unterbrochen oder die TSH-Sekretion durch Gabe von Schilddrüsenhormon normalisiert, kann die Entwicklung des Karzinoms dadurch gebremst werden, jedoch nur, wenn es nicht länger als 3 - 6 Wochen besteht. Das induzierte Karzinom ist also nur am Anfang seiner Entwicklung hormonabhängig (PURVES und GRIESBACH, zitiert nach EGLOFF).

Nach GOLDBERG und CHAIKOFF zeigte sich bei Mäusen nach Behandlung mit 600 Mikrocurie J131 eine Zunahme der basophilen Zellen und eine Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens, sowie Bildung von chromophoben Adenomen. Chromophobe Adenome traten auch bei der Nachkommenschaft trächtiger Mäuse auf, die am 17. oder 18. Tag der Schwangerschaft etwa 200 Mikrocurie J131 eingespritzt bekamen. Es ist nachgewiesen, daß diese chromophoben Adenome Thyreotropin sezernieren. Nach vollständiger oder subtotaler Zerstörung der Schilddrüse wurden bei Mäusen metastasierende Hypophysentumoren gefunden, die selbst in diesem Stadium noch durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon zur Regression gebracht werden konnten. Diese Tumoren konnten nur auf thyreoidektomierte Mäuse übertragen werden, sie waren also vom hormonalen

Milieu abhängig (FURTH zitiert nach EGLOFF).

Langdauernde Stimulation durch Thyreotropin nach Bremsung oder Ausschaltung der Schilddrüsenfunktion erzeugt also im Tierexperiment Adenome und Karzinome der Schilddrüse mit angio-invasivem Wachstum und Lymphknotenmetastasen. In einem bestimmten Stadium kann der Ablauf durch ausreichende Zufuhr von Schilddrüsenhormon unterbrochen werden. Die Kette der Ereignisse entwickelt sich unabhängig von den ätiologischen Faktoren, die ursprünglich zur Erniedrigung der Schilddrüsen-tätigkeit und zur Erhöhung der Thyreotropin-Sekretion führten. Die tierexperimen-tellen Ergebnisse können nur bis zu einem gewissen Grade auf den Menschen über-tragen werden. Dazu äußert sich LINDSAY folgendermaßen: "Obwohl die follikulären und papillären Karzinome bei der Ratte denen des Menschen glichen, entstanden sie doch teilweise in vorher gutartigen Knoten; während das follikuläre Karzinom des Menschen eventuell ähnlich entsteht, kommt das papilläre Karzinom kaum in vorher gutartigen Knoten vor. Beim Menschen ist das Schilddrüsenkarzinom bei Frauen wesentlich häufiger, bei Ratten, die mit kleinen Dosen J131 behandelt wurden, jedoch beim Männchen".

1, 1, 2 Die diskutierten Ursachen der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms beim Menschen

1, 1, 2, 1 Die Bestrahlung der Halsregion mit ionisierenden Strahlen

1, 1, 2, 1, 1 Beim Kind oder beim Jugendlichen

Das Schilddrüsenkarzinom scheint in zunehmendem Maße bei jüngeren Menschen auf-zutreten. Die Ursache dafür ist unbekannt, aber einer der mitwirkenden Faktoren könnte die Bestrahlung des Halses mit ionisierenden Strahlen im jugendlichen Alter sein (BONTE).

1950 wiesen DUFFY und FITZGERALD als erste darauf hin, daß die Bestrahlung der Halsregion in Kindheit oder Jugend die Ursache für die spätere Entwicklung einer Struma maligna sein könne (BONTE).

Nach Ansicht fast aller Autoren ist ein derartiger kausaler Zusammenhang ziemlich sicher (5, 7, 34, 44, 59, 62).

1955 untersuchten SIMPSON und Mitarbeiter 1722 wegen Thymusvergrößerung bestrahl-te Kinder. Dabei fanden sie im Vergleich zu einer unbestrahlten Gruppe wesentlich

höhere Prozentsätze an malignen Erkrankungen, am häufigsten Schilddrüsenkrebs und Leukämie (BONTE).

SAENGER und Mitarbeiter veröffentlichten einen Bericht über 2230 Kinder, die wegen Thymushyperplasie, Schwellung der Halslymphknoten und aus anderen Gründen bestrahlt worden waren. Sie beobachteten in 18 Fällen die Entwicklung von malignen Neoplasmen, davon 11 Karzinomen der Schilddrüse; außerdem wurden 7 Adenome der Schilddrüse gefunden.

WINSHIP und Mitarbeiter untersuchten 556 Patienten mit Struma maligna; 79 % der Patienten waren vor dem 15. Lebensjahr bestrahlt worden. Das Karzinom trat durchschnittlich 8, 7 Jahre nach der Bestrahlung auf.

RAVENTOS und WINSHIP untersuchten 528 Fälle von Schilddrüsenkarzinom, bei denen in Kindheit oder Jugend eine Bestrahlung erfolgt war. Nach durchschnittlich 10, 9 Jahren wurde ein Karzinom der Schilddrüse histologisch diagnostiziert. Die Latenzintervalle differierten signifikant in Bezug auf das Alter zur Expositionszeit. Die kürzesten Intervalle lagen bei Bestrahlung im Alter zwischen drei und sechs Jahren, die längsten bei Exposition im Alter zwischen 11 und 30 Jahren.

PIFER und HEMPELMANN stellten bei 9 von 2809 Kindern, die wegen Thymushyperplasie 156 bis 1092 R erhalten hatten, später ein Karzinom und bei 21 ein Adenom der Schilddrüse fest. Bei der Untersuchung der Tumorrare als Funktion der Dosis stellten sie fest, daß mit steigender Dosis die Tumorrare nicht zunahm. Dies entspricht den Erfahrungen von LINDSAY und CHAIKOFF, die bei Tierexperimenten fanden, daß zur Erzeugung von Schilddrüsentumoren durch externe Bestrahlung am besten mittlere Dosen verwendet werden (Bonte). Ferner berichten PIFER und HEMPELMANN, daß der Prozentsatz an Tumoren höher war, wenn die Kinder von ventral und von dorsal bestrahlt worden waren. Sie vermuteten, daß bei der Bestrahlung von dorsal eventuell die Hypophyse eine höhere Dosis erhalten habe. Da die hormonelle Beziehung zwischen Hypophyse und Schilddrüse eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Neoplasmen beider Organe im Tierexperiment nach Bestrahlung spielt (EGLOFF), sei es denkbar, daß die Bestrahlung von ventral und von dorsal die onkogenetische Potenz der Bestrahlung vergrößere. Die Hälfte der Tumoren trat bei den Kindern auf, die in zweiwöchigen Intervallen von ventral und von dorsal bestrahlt worden waren.

WINSHIP und ROSVOLL berichteten über 277 Patienten, die nach externer Bestrahlung

in der Kindheit später ein Karzinom der Schilddrüse bekamen. Da die Bestrahlung aus den verschiedensten Gründen erfolgt war: wegen Thymushyperplasie, wegen zervikaler Adenitis, wegen lymphatischer Hyperplasie im Nasopharynx, wegen Tonsillitis, wegen Sinusitis, wegen Pertussis, wegen chronischen Hustens, wegen gutartiger Hauterkrankungen und wegen Medulloblastoms erscheine der Schluß logisch, daß bei so vielen Erkrankungen, denen nur die Bestrahlung gemeinsam sei, diese den ätiologischen Faktor für die Neoplasmen darstelle (59).

RAVENTOS und WINSHIP führten zwei Gründe für die Meinung an, daß Bestrahlung der Halsregion in der Kindheit ein ätiologischer Faktor für die spätere Entwicklung einer Struma maligna sei:

1. Gruppen mit Schilddrüsenkarzinompatienten weisen anamnestisch einen höheren Prozentsatz an derartigen Expositionen auf als Vergleichsgruppen.
2. Patientengruppen, die bestrahlt worden waren, haben in höherem Prozentsatz eine Struma maligna als Vergleichsgruppen.

Die kindliche Schilddrüse befindet sich im Zustande der Hyperplasie und hat eine höhere Mitoserate als die des Erwachsenen. Im Tierexperiment ist jedoch Hyperplasie Vorbedingung für die Induktion eines Karzinoms durch ionisierende Strahlen (LINDSAY). Auf keinen Fall stellt jedoch die Bestrahlung in der Kindheit den einzigen ätiologischen Faktor dar (5, 9, 44, 59, 62).

Einige Autoren vertreten dagegen die Ansicht, es bestehe kein derartiger Zusammenhang:

ULLMANN belegte seine Ansicht 1956 durch Untersuchungen von Karzinompatienten, bei denen er keine Strahlenexposition gefunden hatte. Die Strahlenbelastung bei der Bestrahlung wegen Thymushyperplasie sei sehr gering und da das Schilddrüsenkarzinom bekanntermaßen eine lange Verlaufszeit habe, sei es eben schon vor der Bestrahlung da gewesen. GARLAND lehnte nach Untersuchungen von 1780 Patienten ebenfalls eine ätiologische Verbindung dieser Art ab. Bei einer Gruppe von 1564 bestrahlten Kindern fand CONTI und Mitarbeiter in keinem Fall ein Karzinom der Schilddrüse und nur ein gutartiges Neoplasma mit anderer Lokalisation. Als Grund für ihre negativen Ergebnisse gaben sie an, daß nur 14 % der Kinder wegen Thymushyperplasie bestrahlt worden waren; 1340 Kinder waren postnatal prophylaktisch röntgenbestrahlt worden und seien daher vielleicht nicht so disponiert gewesen, Neoplasmen zu entwickeln wie Kinder mit Thymusvergrößerung. Ferner seien diese Kinder nur direkt über dem

Manubrium sterni bestrahlt worden, so daß die Schilddrüse nicht im primären Strahlenbereich gelegen habe (zitiert nach 59).

1, 1, 2, 1, 1 Beim Erwachsenen

Eine kausale Beziehung zwischen externer Bestrahlung des Halses im Erwachsenenalter und späterer Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms halten viele Autoren für wahrscheinlich, die Beweise dafür stehen jedoch noch aus (59, 91).

SOKOLOW und Mitarbeiter verglichen der Atombombenstrahlung ausgesetzte und nicht ausgesetzte Personengruppen in Hiroshima und Nagasaki. Sie stellten eine deutliche Beziehung zwischen Exposition und späterer Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms fest. Der Altersgipfel der Kranken mit Struma maligna lag bei den exponierten Personen 20 Jahre niedriger als normal. 8 der 21 Patienten mit Struma maligna waren zur Expositionszeit zwischen sechs und zwanzig Jahre alt und zur Untersuchungszeit unter 35 Jahre alt (91).

HANFORD und Mitarbeiter untersuchten 388 Patienten, die im Alter von über 18 Jahren wegen Thyreotoxikose bzw. wegen zervikaler Adenitis bestrahlt worden waren. In 8 Fällen wurde eine Struma maligna gefunden, was einen achzigfachen Anstieg zu der zu erwartenden Anzahl bedeutete. Außerdem wurden 6 Adenome der Schilddrüse gefunden. Sieben der acht Patienten mit Schilddrüsenkarzinom waren wegen Tuberkulose der Halslymphknoten bestrahlt worden. Das Intervall zwischen Exposition und histologischer Diagnose betrug 10 - 27 Jahre; in 40 % waren 1000 und mehr Röntgen verabreicht worden (zitiert nach 59).

HOLLINGSWORTH und Mitarbeiter untersuchten 5553 Personen; 1406 davon waren der Atombombenstrahlung nicht ausgesetzt. 75 % waren 1945 über 17 Jahre alt. Sie stellten 10 Fälle von Struma maligna bei den 4147 exponierten Personen fest gegenüber zwei Fällen bei den 1406 nichtexponierten Personen. Fünf der zehn Karzinome entwickelten sich bei Personen, die 1945 älter als 20 Jahre waren. Die Ergebnisse waren nicht signifikant (PIFER und HEMPELMANN).

Eine Beziehung zwischen Bestrahlung wegen Morbus Basedow und späterer Entwicklung eines Schilddrüsenmalignoms hält DONIACH für unwahrscheinlich. In einigen Fällen wurden in den hyperplastischen Schilddrüsen von Patienten mit Hyperthyreose an vielen Stellen kleine, sklerosierende Karzinome gefunden, die viele Jahre wachsen können, bevor sie klinisch manifest werden (EGLOFF).

Nach BREESE gibt es kein Anzeichen dafür, daß in der Schilddrüse des Erwachsenen durch Bestrahlung ein Karzinom induziert werden kann.

TATA und POCHIN berichteten über 60 000 Patienten, die wegen Hyperthyreose mit J131 behandelt worden waren. Sie fanden bei 18 Patienten eine Leukämie, ein Prozentsatz, der der allgemeinen Häufigkeit an Leukämie entspricht. Im Massachusetts General Hospital wurden 2 000 Patienten untersucht, die seit 1941 mit Radiojod behandelt worden waren. Die Häufigkeit der Schilddrüsenkarzinome lag im Normalbereich (91).

1, 1, 2, 2 Exogener Jodmangel

In Kropfendemiegebieten kommt die Struma maligna gehäuft vor (51, 6, 43, 17, 92).

Nach WEGELIN kommt die Struma maligna in Bern 10 mal so häufig vor wie im Nichtendemiegebiet Berlin (zitiert nach EGLOFF).

Die Häufigkeit der Struma maligna als Todesursache im Sektionsgut verschiedener Institute nach EGLOFF:

		Zahl der Sektionen	Zahl der Malignome	Prozentsatz der Malignome
Bern:	Wegelin	15250	159	1, 04
	Thalmann	14528	139	0, 97
Zürich:	Egloff 1910-24	12015	46	0, 38
	Egloff 1946-59	26135	143	0, 4
Wien:	Hinterstoisser	18147	50	0, 27
Berlin:	Staemmler	13426	13	0, 09
USA:				
	Wilson	40847	44	0, 11
	Van der Laan	18668	5	0, 03
	Zimmermann	5558	6	0, 10
Sokal (Sammelstatistik amerikanischer Autoren)		123500	98	0, 08

SILLIPHANT, KLINCK und LEVITIN berichteten, daß 1955 bis 1959 in den USA 8 031 121 Menschen starben, 5 137 starben an Schilddrüsenkarzinom oder 64 pro 100 000 Todesfälle.

Die größere Häufigkeit der Struma maligna in Jodmangelgebieten wird durch die erhöhte thyreotrope Stimulation erklärt, die aus dem Hormondefizit durch Mangel an anorganischem Jod resultiert (17, 52, 43, 75, 92).

Nach Einführung der Jodprophylaxe müßte das Schilddrüsenkarzinom also seltener geworden sein. EGLOFF fand jedoch einen höheren Prozentsatz an malignen Strumen im Sektionsgut (siehe Tabelle oben). Er schreibt dies der ungenügenden Jodprophylaxe, dem zu kurzen Abstand seit ihrer Einführung oder der Tatsache zu, daß der Jodmangel nicht den einzigen kausalen Faktor für die Endemie darstelle.

Nach PENDERGRAST et al. ist das Schilddrüsenkarzinom seit Einführung der Salzjodierung in den USA nicht seltener geworden (SCRIMSHAW).

Gegen die Jodmangeltheorie sprechen die Untersuchungen von EICKHOFF. Er fand, daß die wildlebenden Tiere von der Kropfendemie verschont bleiben. "Hirsch und Gemse sind gleichzeitig verschiedenen Bedingungen unterworfen, denen eine Kropfbildung nachgesagt wird. Sie leben auf geologischen Formationen mit verschiedenem Kalk-, Erz- und Ölgehalt, Schichten mit marinem Sapropel und Uran- und Radiumgehalt, die nach ROMELL, BERENCSI und MATTHES für die Kropfentstehung verantwortlich sein sollen. Das Wasser dieser Schichten enthält Sapropel, das die Kropfnoxe abgeben soll. Außerdem findet sich in großen Höhen ein jodarmes Milieu, d.h. Pflanzen und Luft sind weniger jodhaltig.

Wenn also Jodmangel im Trinkwasser allein ausschlaggebend für die menschliche Kropfentstehung wäre, müßte das Wild völlig verkropft sein. Auch Schneehasen haben niemals Kröpfe, obwohl das Biotop jodarm ist" (Zitat nach EICKHOFF).

WEGELIN berichtete über eine Wandlung des histologischen Bildes der Struma maligna seit Einführung der Jodprophylaxe zugunsten einer Zunahme der differenzierten Karzinome (EGLOFF).

Auch PEMBERTON beobachtete eine erhebliche Abnahme der entdifferenzierten Formen, dagegen eine beträchtliche Zunahme der differenzierten Formen, besonders des papillären Karzinoms; er verglich die Jahre 1907 - 1937, wo von 155 Fällen 30 % papilläre Schilddrüsenkarzinome waren, mit den Jahren 1933 - 1947, wo von 174 Fällen 61,3 % papillär Karzinome waren und fand also eine erhebliche Verschiebung des histologischen Bildes.

WILLIAMS beschrieb die gleichen Veränderungen, wobei besonders Patienten bis zum 40. Lebensjahr relativ viel häufiger papilläre Karzinome aufwiesen (Zitat nach 54)

Allgemein hat sich also durch die Jodprophylaxe das Malignitätsspektrum zur günstigeren Seite hin verschoben (PABST et al.).

1, 1, 2, 3 Jodfehlverwertung

Bei der Dyshormonogenese tritt der Kropf in der Regel schon in der frühen Kindheit in Erscheinung. Familiäre Kropfhäufung mit Befallensein beider Geschlechter und Hypothyreose sind typisch. Bis heute sind mindestens fünf Typen dieser hereditären Synthesestörung bekannt (HEGGLIN).

Eine besondere Form, die klinisch dem Kretinismus gleicht, ist das familiäre Pendred-Syndrom, das eine angeborene oder frühkindliche Innenohrschwerhörigkeit und eine im Laufe des Kindesalters auftretende Struma umfaßt (FANCONI).

Nach EGLOFF entartet dieser familiäre Taubstummekropf relativ häufig. Nach FRASER handelt es sich jedoch um pleomorphe histologische Bilder, die an maligne Veränderungen erinnern. FRASER betont, daß es seines Wissens in keinem Falle einer Struma durch Synthesestörung der Thyroxinbildung zu einem Todesfall an Karzinommetastasen kam. Er gibt jedoch zu, daß diese "angeblichen Karzinome" möglicherweise doch eine Disposition zu metastatischer Entwicklung hätten. Immerhin haben PURVES und GRIESBACH gezeigt, daß der gleiche Prozeß von langdauernder Stimulation durch Hypersekretion von Thyreotropin bei Tieren zur bösartigen Umwandlung des Schilddrüsengewebes führt (Zitat nach PABST).

1, 1, 2, 4 Behandlung mit Thyreostatika

Antithyreoidale Substanzen wirken über eine Stimulation der Hypophyse strumigen und karzinogen (17, 51, 99).

Im Tierversuch ist dies eindeutig bewiesen worden (12, 17, 88).

1, 1, 2, 5 Strumektomie

1922 bezeichneten KLOSE und HELLWIG die Kropfoperation als Trauma, das die maligne Entwicklung auslöse. Die Ansicht ist bis heute nicht bestätigt worden (Zitat nach EGLOFF). Bei einer Struma handelt es sich jedoch um eine krankhafte veränderte Schilddrüse, die nur durch Proliferation eine ausreichende Hormonproduktion gewährleisten kann. Wird dieses Gewebe nun durch eine Strumektomie mengenmäßig reduziert, so kommt es zu einem Hormondefizit und damit zu einer vermehrten Ausschüttung von TSH. Thyreotropes Hormon löst aber am Schilddrüsenrest proliferative Veränderungen aus. Jeder Reiz, der die Schilddrüse zur Proliferation bringt, kann jedoch kanzerogen wirken.

Von 171 Fällen mit maligner Struma wurden 72 % 1 - 4 mal strumektomiert, wobei in 23,4 % der Fälle die Operation wenigstens 3 Jahre vor Diagnosestellung zurücklag, so daß es sich sicher um maligne Rezidive vorher gutartiger Strumen handelte (55). EGLOFF berichtete, daß es sich bei 11 % seiner 143 Patienten mit Struma maligna um maligne Rezidive früher gutartiger Strumen handelte. Auffällig war dabei, daß die meisten Fälle histologisch parenchymatöse Strumen waren; nach de QUERVAIN besteht Einigkeit darüber, daß weitaus die größte Zahl maligner Strumen in parenchymatösen Knoten entstehe. Die parenchymatöse Struma ist aber meist Ausdruck einer thyreotropen Stimulation. Die Rezidivfälle könnten also zur Zeit der Operation schon unter erhöhter Thyreotropin-Sekretion gestanden haben, die durch die Strumektomie noch verstärkt wurde (EGLOFF). " Sowohl auf Grund theoretischer Überlegungen wie der Resultate experimenteller Untersuchungen muß nach einer Strumektomie mit der Möglichkeit gewisser Störungen des Hormongleichgewichtes gerechnet werden, Störungen, die sich in der Entwicklung einer malignen Struma ausdrücken können" (Zitat nach EGLOFF).

Diese Meinung wird auch von den meisten anderen Autoren vertreten (6, 10, 29, 44, 53, 78, 63, 84).

1,1,2,6 Schwankungen im Endokrinium

" Der Einfluß der Gravidität auf ein bestehendes Malignom im Sinne einer Förderung des Karzinomwachstums scheint bisher nur für den Brustkrebs sicher zu sein. Für andere maligne Tumoren hormonabhängiger Organe wird von K.H. BAUER ein Einfluß abgelehnt" (Zitat nach EMRICH).

PABST, FREY, STROHM und HEINZE berichteten über eine Patientin, bei der es während der ersten Schwangerschaft zur Ausbildung eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms kam; sie wurde erfolgreich mit J131 behandelt. Während der 2. Schwangerschaft kam es zu einem Rezidiv mit Lungenmetastasen, dessen stürmischer Verlauf nicht mehr aufgehalten werden konnte.

BREESE beobachtete 16 Frauen, bei denen während der Schwangerschaft ein Karzinom der Schilddrüse diagnostiziert wurde. 14 der 16 Frauen haben nach normaler Tragzeit gesunde Kinder geboren. In zwei Fällen kam es kurz nach Thyreoidektomie zum Abort. In der gleichen Arbeit wurde über 34 Frauen berichtet, die nach der Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms eine oder mehrere Schwangerschaften hatten; in keinem Falle trat ein Rezidiv auf.

EMRICH berichtete über eine Struma maligna bei einer 35jährigen Patientin; das Karzinom trat während der Schwangerschaft auf und rezidierte nach 4jähriger Latenz in einer weiteren Schwangerschaft (21).

Dagegen vertreten RUSSEL, ROSE und STARR die Ansicht, daß es in der Schwangerschaft zu keiner Aktivitätszunahme eines Schilddrüsenkarzinoms komme. In der Schwangerschaft bestehe ein erhöhter Jodbedarf und die zu beobachtende Erhöhung des PBI könne mit dem Abfall des freien Thyroxins im Serum zusammenhängen. Die erhöhte Bindungskapazität für organisches Jod bei schwangeren Frauen sei nur ein Indikator für den erhöhten Hormonjodbedarf des Stoffwechsels in der Gravidität (zit. n. 7). WINSHIP und ROSVOLL beobachteten bei zwölf Patientinnen mit juveniler Struma maligna in keinem Fall die Ausbildung eines Rezidivs während späterer Schwangerschaften (Zitat nach 21).

Eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft scheint das einmal eingeleitete Wachstum eines malignen Neoplasmas nicht zu verzögern; der Krankheitsverlauf wurde hierdurch sogar verschiedentlich beschleunigt (SMITH zitiert nach EMRICH et al.).

Die Struma maligna ist bei Frauen häufiger, da ihr Endokrinium labiler ist (51). In der Literatur findet man dementsprechend höhere Prozentsätze an Frauen als an Männern mit Struma maligna (7, 20, 26, 28, 41, 43, 56, 57, 69, 79).

1, 1, 2, 7 Die Thyreoiditis

Nach einigen Autoren tritt nach überstandener Thyreoiditis relativ häufiger ein Malignom der Schilddrüse auf (3, 6, 10, 34, 44, 81). Die Thyreoiditis wurde sogar als präkarzinomatöse Veränderung bezeichnet (TATA und POCHIN).

Die Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto wird in Mitteleuropa äußerst selten beobachtet, sie kommt in den angelsächsischen Ländern wesentlich häufiger vor (35).

Nach TATA und POCHIN besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Hashimoto-Thyreoiditis und dem Karzinom der Schilddrüse. Bei Patienten ohne Struma lymphomatosa wurde in 3 % ein Schilddrüsenkarzinom festgestellt, bei Patienten mit Struma lymphomatosa jedoch in 12 %. Übergänge zwischen dem proliferierenden Epithel bei der Hashimoto-Thyreoiditis und dem Karzinom der Schilddrüse wurden beobachtet. Andere Untersucher fanden bei Patienten mit Struma maligna ebenfalls erhöhte Titer von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin. Möglicherweise wird das pro-

liferierende Epithel beim Morbus Hashimoto bösartig, andererseits könnte aber auch ein Karzinom in einer vorher normalen Schilddrüse Thyreoglobulin freisetzen, wenn es in die Follikel eindringt, und so einen autoimmunologischen Prozeß verursachen, der sekundär zu dieser Erkrankung führt (81).

Bei der Hashimoto-Thyreoiditis werden in dem veränderten Schilddrüsengewebe papilläre Karzinome, Lymphosarkome und Reticulosarkome gefunden; bei 605 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis wurde in 17 Fällen (3 %) gleichzeitig ein papilläres Karzinom entdeckt (3).

Bei 209 Patienten mit papillärem Karzinom bestand in 7 Fällen (3,3 %) eine Thyreoiditis lymphomatosa (HAZARD and SMITH).

LINDSAY stellte bei 302 Patienten mit Struma lymphomatosa in 37 Fällen (12 %) gleichzeitig ein Karzinom der Schilddrüse fest, während er bei 6 767 Patienten ohne Morbus Hashimoto in 191 Fällen (3 %) ein Karzinom der Schilddrüse beobachtete.

POLLACK und SPRONG sahen bei 52 Patienten in 6 Fällen (11 %) gleichzeitig eine Struma maligna und SCHLICHE und Mitarbeiter in 8 von 94 Fällen (8,7 %) (Zitat nach PITT-RIVERS und TROTTER).

"Im Tierversuch scheint TSH für die Entwicklung, die Funktion und für das fortschreitende Wachstum gut- und bösartiger Tumoren der Schilddrüse verantwortlich zu sein. Die erhöhte Anzahl Thyreotropin-sezernierender Zellen in der Hypophyse von Patienten, die an Schilddrüsenkrebs leiden, und die Plurifokalität der Karzinome in der Schilddrüse unterstützen die Annahme, daß ähnliche Faktoren auch für das Schilddrüsenkarzinom des Menschen verantwortlich zu machen sind" (Zitat nach THOMAS und JENKINS). In der Literatur herrscht übereinstimmend die Auffassung, daß durch Abnahme der Schilddrüsentätigkeit, wobei die Faktoren, die sie verursachen, keine Rolle spielen, die Thyreotropin-Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen reaktiv vermehrt wird und es als Folge davon durch Anpassungshyperplasie der Schilddrüse zunächst zur Bildung von Adenomen und in einem Teil der Fälle zu Karzinomen kommt (6, 10, 11, 20, 34, 38, 43, 53, 64).

1,2 Histologische Einteilung

Die Struma maligna zeichnet sich durch eine außerordentliche Vielfalt der histologischen Bilder aus. Es existiert daher eine große Anzahl von Vorschlägen zur histologischen Einteilung. Im deutschen Sprachbereich wird vor allem die Einteilung nach WEGELIN und WALTHARD oder die von ALBERTINIS verwendet. Andere Einteilungsprinzipien nach dem klinischen Erscheinungsbild, der Funktionsdiagnose als Grundlage der Einteilung oder nach den histologischen Kriterien der Malignität wurden von WALTHARD als unzureichend verworfen.

Einteilung nach von ALBERTINI:

1 Bösartige epitheliale Geschwülste

1,1 Metastasierende Adenome (mehrere Untergruppen)

1,2 Malignes Papillom

1,3 Eigentliche Karzinome der Schilddrüse

1,3,1 Wuchernde Struma Langhans (Organoides Schilddrüsenkarzinom)

1,3,2 Anaplastische Karzinome

1,3,2,1 Carcinoma solidum (ohne follikuläre Differenzierung)

1,3,2,2 Carcinoma cylindrocellulare (mit tubulärer Differenzierung)

1,3,3 Sonderformen: metaplasierendes Karzinom (Pflasterzellkarzinom)

sklerosierendes Adenokarzinom (Grahamscher

Tumor bei Basedow)

2 Nicht epitheliale bösartige Geschwülste

Die Einteilung von WEGELIN und WALTHARD entspricht der von ALBERTINIS weitgehend. Der wesentlichste Unterschied besteht wohl in der Einführung der Struma Langhans als eigene Gruppe, da sie eine relativ geringere Malignität aufweist; aus dem gleichen Grund wird auch das Papillom extra eingestuft.

Einteilung nach WEGELIN und WALTHARD:

1 Epitheliale Formen

- 1,1 Metastasierendes Adenom
- 1,2 Großzelliges, metastasierendes Adenom (Hürthle)
- 1,3 Struma Langhans
- 1,4 Papillom
- 1,5 Karzinom
 - 1,5,1 solide Form
 - 1,5,2 follikuläre, papilläre Form
 - 1,5,3 Plattenepithelkarzinom
 - 1,5,4 sklerosierendes Mikrokarzinom (Graham)

2 Sarkome

3 Hämangioendotheliome

4 Karzino-Sarkom

Die Einteilung von WEGELIN und WALTHARD berücksichtigt zwei Gesichtspunkte:

1. " Das morphologische Prinzip mit der Unterscheidung von Geschwulstbildungen mit weitgehend ausgereiften Zellen (Adenome, Papillome) und Tumoren mit unausgereiften Zellen (Karzinome) sowie die Gruppe der Sarkome mit verschiedener Ausdifferenzierungsmöglichkeit, der Gruppe der Hämangioendotheliome als besonderer Geschwulstform des Kropfendemiegebietes, schließlich der Karzinosarkome mit maligner Entartung des epithelialen sowie des stromatogenen Anteils der Geschwulst.

2. In der Einteilung der epithelialen malignen Strumen kommt der Malignitätsgrad der einzelnen Formen in der Weise zum Ausdruck, daß unter der Rubrik Karzinom aufgezählte Tumoren höheren Malignitätsgrad aufweisen als die vorausgehenden Gruppen" (Zitat nach WALTHARD).

In der sehr ausführlichen Einteilung von WARREN und MEISSNER, die von einigen amerikanischen Autoren verwendet wird, sind die verschiedensten Einteilungsprinzipien berücksichtigt, daher ist sie nach WALTHARD etwas uneinheitlich.

In der neueren Literatur findet man meist vereinfachte Einteilungen .

REDON und DUPAS unterteilen nur in differenzierte und undifferenzierte Formen, ebenso (7, 26, 30, 46). Andere Autoren unterteilen die differenzierten Karzinome in papilläre und follikuläre (5, 84, 88, 62) oder in papilläre, follikuläre und gemischt papillär-

follikuläre Tumoren (20, 69, 77).

Die Einteilung der American Thyroid Association lautet wie folgt:

- 1) Papilläres Karzinom
- 2) Follikuläres Karzinom
- 3) Solides Karzinom mit amyloidem Stroma
- 4) Anaplastisches Malignom
- 5) Rare types
- 6) Mixed types

Für diese Einteilung plädiert HAZARD, während BORST und WOOLNER (nach BORST) nur die Gruppen 1 - 4 verwenden.

Die Sonderstellung der Struma Langhans, die von den meisten deutschsprachigen Autoren postuliert wird (1, 18, 55, 92, 94, 95, 105), erkennen die anglo-amerikanischen Untersucher nicht an.

A. v. ALBERTINI: "Die Struma Langhans ist ein bösartiger Tumor von echtem Karzinomcharacter. Es lassen sich aber alle Grade der Differenzierung bis zu den Adenomen einerseits und Differenzierung bis zu den anaplastischen Karzinomen andererseits feststellen". Die Struma Langhans ist somit Bindeglied zwischen differenzierten und entdifferenzierten Karzinomen. Auch ihre Radiojodspeicherung liegt in der Mitte zwischen den beiden Extremgruppen (55).

1,3 Symptomatologie und Klinik

Die Frühdiagnose der Struma maligna ist auch heute noch ein sehr schwieriges Problem. Höchstens 50 % aller Schilddrüsenmalignome werden präoperativ erkannt (6, 40, 55). Hier von sind bei Stellung der Diagnose nach EMRICH 70 - 80 %, nach PABST etwa 50 % inoperabel. Etwa 30 - 50 % der Fälle werden erst bei der histologischen Untersuchung des Operationspräparates diagnostiziert (20). KEMINGER berichtet über 253 Patienten mit malignen Strumen; 41,1 % wurden präoperativ diagnostiziert, davon waren nur 28,8 % radikal operabel. 32 % wurden intraoperativ erkannt, davon waren 92 % radi-

kal operabel und 100 % der 68 Fälle (26,9 % der 253 Patienten), die erst histologisch diagnostiziert wurden, konnten radikal behandelt werden.

Nach KLEIN beträgt die Häufigkeit der Struma maligna etwa 20 bis 30 Fälle unter einer Million Menschen.

Nach BREESE kommen jährlich in den Vereinigten Staaten 2 000 bis 3 000 Fälle von Struma maligna hinzu. Die wahre Morbidität werde jedoch auf 2,2 pro 100 000 der Bevölkerung geschätzt. Pro Jahr sterben in den USA etwa 1 200 Menschen am Schilddrüsenkarzinom.

Nach SMITHERS, HOWARD und TROTT sterben in England und Wales durchschnittlich 100 Männer und 277 Frauen jährlich am Schilddrüsenkarzinom. Bezogen auf 1 000 Todesfälle an bösartigen Tumoren betrug der Prozentsatz für das Schilddrüsenmalignom für Männer 1,9 für Frauen 6,0 und insgesamt 3,8.

Nach EICKHOFF beträgt der Prozentsatz 1 % aller Todesfälle an malignen Tumoren. KEMINGER fand 253 maligne Strumen auf 5 782 benigne Strumektomien (4 %). WELTI auf über 8 000 operierte Fälle 2,9 %.

Nach WOLFF kamen 43 Fälle von Struma maligna auf 2 666 Strumektomien (1,5 %). Der Prozentsatz beträgt nach amerikanischen Angaben 2,7 %, nach Schweizer Autoren 6 - 8,3 % (PARHOFER und KARNBAUM).

CRILE erklärte den hohen Prozentsatz an malignen Strumen in Strumektomieserien mit der Auswahl der Fälle.

Über die Häufigkeit der Struma maligna herrscht keine Einigkeit, da ihr Vorkommen unter anderem auch geographischen Verschiedenheiten unterliegt.

1,3,1 Anamnese

Maligne Rezidivstrumen stellen einen beachtlichen Anteil aller malignen Schilddrüsentumoren, daher ist die Frage nach vorausgegangenen Strumektomien wichtig (10, 17, 55, 64, 78, 84).

PABST berichtete, daß bei 23,4 % seiner Patienten eine oder mehrere Strumektomien mindestens drei Jahre vor Diagnosestellung erfolgt waren. EGLOFF fand bei 11 % seiner 143 Fälle von Struma maligna maligne Rezidive früher gutartiger Strumen und HUBER schrieb, daß 17 % seiner 255 Karzinompatienten früher schon strumektomiert waren (nach EGLOFF).

Ferner sind aus der Anamnese vorausgegangene Bestrahlung der Halsregion (5, 9, 44, 59, 62), Thioharnstoffbehandlung (6, 17, 51, 78, 99) und Thyreoiditiden wichtig (6, 10, 34, 44, 81).

Lange bestehende Strumen, die plötzlich rapide wuchsen oder sich rasch verhärteten, sind auf ein Malignom verdächtig (6, 7, 31, 35, 45, 54).

Plötzliche Heiserkeit oder auch Tieferwerden der Stimme können als Frühsymptome gewertet werden, sind aber gleichzeitig ein signum mali ominis (6, 26, 35, 54, 56, 57, 64).

Atemnot, Schluckbeschwerden, Schmerzen im seitlichen Halsbereich, die zum Ohr oder in den Nacken ausstrahlen (Druck auf die Area nervosa) weisen bereits auf den Kapselbruch und Übergreifen auf die Umgebung hin (26, 35, 55, 56, 57).

1,3,2 Palpation der Schilddrüse und des Halses

Meist findet man bei der Untersuchung der Schilddrüse eine asymmetrische, harte Struma mit verminderter Beweglichkeit gegenüber der Haut und den umgebenden Weichteilen. Für die normale Schilddrüse ist ein Mitgehen beim Schluckakt typisch, bei der malignen Struma ist dies oft nicht der Fall (6, 7, 26, 35, 55, 64, 69, 88).

Verdächtig auf ein Malignom sind derbe oder harte Knoten im Bereich der Schilddrüse. Dieser Verdacht verstärkt sich, wenn es sich um Kinder, Jugendliche oder Männer handelt (5, 10, 35, 54, 56, 57, 64).

WOLF fand bei kindlichen Strumen (Patienten unter 15 Jahren) in der Mayo-Klinik in 35 % Malignität, während WARD in der gleichen Altersgruppe mit tastbaren Strumen sogar in 40 % eine maligne Entartung angibt; den Anteil der kindlichen an der Gesamtzahl der Schilddrüsenkrebs gibt er mit 3,5 % an (Zitat nach 56).

WELTI fand 4 kindliche auf 430 Schilddrüsenkarzinome unter 12 000 Strumektomien. Er vertrat jedoch die Ansicht, daß das Schilddrüsenkarzinom beim Kind wesentlich häufiger sei. In etwa der Hälfte der Fälle habe die Struma mehr als 10 und bei einem Viertel mehr als 20 Jahre bestanden. "Die oft sehr langsame Entwicklung des Krebses erklärt, daß eine Operation oft erst im Erwachsenenalter vorgenommen wird. In Wirklichkeit hat der Krebs in der Kindheit begonnen -die Eltern erzählen uns, daß die ersten Lymphknotenschwellungen im Kindesalter aufgetreten seien- und statt ihn mit Medikamenten zu behandeln oder die Adenopathien mit tuberkulösen Lymphknoten zu verwechseln, hätte

er damals schon operiert werden müssen" (Zitat nach WELTI).

Nach EICKHOFF ist das Schilddrüsenkarzinom beim Kind im deutschen Schrifttum fast eine Rarität.

Bei Männern ist das Schilddrüsenkarzinom in Bezug auf die Zahl der Patienten mit Knotenkröpfen wesentlich häufiger. Nach PEMBERTON verhält sich die Zahl der Männer mit Struma maligna zur Zahl der Frauen wie 1 zu 1,7, während sich die Zahl der Männer mit Knotenkröpfen zur Zahl der Frauen wie 1 zu 5 verhält. Bei Männern ist also das Vorkommen eines Knotenkropfes verdächtiger auf ein Karzinom der Schilddrüse als bei Frauen (7, 10, 11, 44, 57).

Hinter einem solitären Knotenkropf verbirgt sich häufig ein Malignom der Schilddrüse: Nach BEAHRs und PEMBERTON in 4,8 %; nach BRENZER in 4,0 %; nach WARD in 4,8 %; nach CRILE in 5,6 % und nach HORN in 6,3 % (Zitat nach 52)

Nach BONDY in 12 % der uninodulären Knotenstrumen (EICKHOFF)

Nach BREESE in 10 - 25 %.

Bei multiplen Knoten liegt der Karzinomanteil nur bei 0,62 % (PABST); nach BREESE bei 5 - 10 %; nach BONDY bei 5 % (EICKHOFF).

Dagegen teilte SOKAL mit, daß der Knotenkropf in den USA extrem häufig sei (30 000 Fälle auf 1 Million der Bevölkerung), während das Karzinom der Thyreidea relativ selten sei (25 Fälle auf 1 Million).

MEISSNER und MC. MANUS verglichen die Strukturen von benignen und malignen Knoten der Schilddrüse. Die meisten Adenome wiesen follikuläre, die meisten Karzinome papilläre Strukturen auf. Daraus schlossen sie, daß bösartige Geschwülste der Schilddrüse selten in vorher gutartigen Knoten entstünden, sondern in vorher normalem Gewebe (44).

LINDSAY kam zu den gleichen Ergebnissen und Schlußfolgerungen, jedoch mit der Einschränkung, daß follikuläre Karzinome in vorher gutartigen Adenomen entstehen können, während die viel häufigeren papillären Karzinome von Anfang an bösartig seien.

Häufig findet man bei der Struma maligna Einflußstauung, Dyspnoe und inspiratorischen Stridor (54, 64).

In einem sehr hohen Prozentsatz werden Lymphknotenschwellungen im Halsbereich beobachtet (10, 11, 34, 35, 42, 54, 57, 84), es muß sich dabei nicht immer um Metastasen handeln (64). Besonders die papillären Karzinome werden oft von einer "adénopathie réactionelle" begleitet, die vermutlich als eine Reaktionshyperplasie der Lymphknoten auf Grund immunologischer Prozesse zu deuten sei (64).

FISCH und del BUONO zeigten bei Vergleichsuntersuchungen zwischen histologischen Serienschnitten und pathologisch erscheinenden Lymphknotengruppen, daß der Ausfall der Knoten bei der Lymphographie auch durch reaktive Entzündungen bedingt sein kann (Zitat nach KEMINGER).

Besonderer Erwähnung bedürfen Lymphknoten, die in der Mittellinie des Halses auf der Membrana thyreohyoidea liegen; sie können gelegentlich als erstes Zeichen eines malignen Neoplasmas der Thyreoides bedeutsam werden und man nennt sie delphische Lymphknoten nach dem delphischen Orakel (35, 57, 82).

1,3,3 Untersuchungen mit J-131

1,3,3,1 Die Szintigraphie der Schilddrüse

Die Szintigraphie des Halses mit einer Tracerdosis J131 ist beim Verdacht auf eine Struma maligna unbedingt indiziert, sogar beim Kleinkind und wenn gleichzeitig eine Schwangerschaft besteht (REDON und DUPAS).

Innerhalb der Schilddrüse ist eine Zone verminderter oder fehlender Jodaufnahme, die sich von der Umgebung einwandfrei abhebt, verdächtig auf ein Malignom. Dem definierten Bezirk muß nicht unbedingt ein abgrenzbarer Knoten entsprechen. Völlig "kalte" Knoten oder gar der Speicherungsausfall eines ganzen Lappens sprechen sehr für das Vorliegen einer Struma maligna (2, 7, 30, 37, 53, 56, 61). Das Szintigramm kann jedoch völlig normal sein, z. B. wenn ein kleines Karzinom von gesundem Schilddrüsengewebe überdeckt wird (64).

PÖRTENER und UNGEHEUER fanden bei 159 Patienten mit kalten Knoten in 25 Fällen (15,7 %) Malignome bei der Untersuchung von insgesamt 264 Knotenstrumen. In 76 Fällen fanden sie warme Knoten, darunter in zwei Fällen (2,6 %) Malignome und bei 29 Patienten mit heißen Knoten in keinem Fall eine Struma maligna. Der Befund des kalten Knotens wurde beim weiblichen Geschlecht häufiger erhoben, die Verteilung männlich zu weiblich war wie 1 : 3,9. Ferner nahm die Häufigkeit der kalten Knoten mit steigendem Alter zu, wobei die Malignomfälle in Bezug auf die Anzahl der kalten Knoten innerhalb der einzelnen Altersgruppen mit zunehmendem Alter sprunghaft anstiegen.

HORST und Mitarbeiter fanden bei präoperativer Lokalisationsdiagnostik mit J131 in 101 Fällen kalte Knoten, davon erwiesen sich 32 als histologisch maligne. Sie stellten ebenfalls eine Abhängigkeit vom Alter fest. Bis zum 35. Lebensjahr waren bei 50 % der

Patienten die kalten Knoten maligne entartet, nach dem 35. Jahr nur noch bei 32 %. THIEMANN berichtete über die präoperative szintigraphische Untersuchung von 67 Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren. Wenn das Neoplasma kleiner als 2cm im Durchmesser war, konnte es szintigraphisch nicht nachgewiesen werden. Zwei Drittel aller größeren Tumoren nahmen im Szintigramm kein Radiojod auf. Bei 260 Patienten mit solitären Speicherausfällen unter 1190 ausgewerteten Szintigrammen wurden in 17 Fällen maligne Strumen (15 Karzinome, 2 Sarkome) und in 19 Fällen Adenome mit potentieller klinischer Malignität diagnostiziert. Bei 100 von 450 Patienten mit diffussem bzw. multiplem Speicherausfall wurden operative Eingriffe vorgenommen; dabei fanden sich 5 Strumae malignae und 9 Adenome mit möglicher klinischer Malignität. In 539 Fällen wurde eine diffus vergrößerte Schilddrüse festgestellt; 10 % davon (54 Fälle) wiesen solitäre Speicherungsdefekte auf, darunter befand sich keine Struma maligna. In 357 Fällen ergab die Palpation eine nicht diffus vergrößerte Schilddrüse mit oder ohne tastbaren Knoten; 55 davon (15,4 %) wiesen solitäre Speicherungsdefekte auf, darunter waren 3 maligne Strumen. Bei 294 Patienten war die Schilddrüse diffus vergrößert und ein Knoten tastbar; bei 151 dieser Patienten (51,3 %) waren im Szintigramm kalte, solitäre Knoten zu sehen und 14 der insgesamt 17 Fälle von maligner Struma wurden in dieser Gruppe beobachtet (BALL und DIETHELM).

HORST stellte bei der Untersuchung von 219 Patienten mit kalten Knoten in 21 % (46 Fällen) sichere und in 17 % (37 Fällen) potentielle Malignität fest; unter 63 Patienten mit warmen Knoten wurde ein Malignom und unter 28 Patienten mit heißen Knoten in keinem Fall ein Malignom entdeckt.

Malignomverdächtige, solitäre Speicherausfälle können in diffus vergrößerten Schilddrüsen in 10 % vorkommen. Auch bei normal großen Schilddrüsen ohne kontigen Tastbefund kann ein kalter Bezirk auftreten. Auch bei multiplen, größeren, kalten Bezirken findet sich gelegentlich ein Malignom (2).

Malignomrate kalter Knoten (Literaturübersicht zitiert nach PÖRTENER und UNGEHEUER) :

Autoren	Kalte Knoten	Malignität in %
Bay (1966)	650	16
Greene (1957)	109	20
Kuhn (1965)	keine Angabe	20 - 30
Shimaoka (1964)	88	10
Horst (1960)	154	27
Gibbs (1965)	5	24
Becker (1964)	keine Angabe	30
Perlmutter (1956)	99	23
Zukschwerdt (1963)	219	21
Attie (1960)	63	24
Groesbeck (1959)	140	14, 2
Pörtener und Ungeheuer (1967)	159	15, 7

Die meisten Autoren raten daher bei kalten Bezirken zur prophylaktischen Sicherheitsoperation, besonders wenn es sich um uninodöse Strumen mit solitären Speicherungsdefekten handelt (2, 7, 40, 61, 80).

Kalte Knoten im Szintigramm können außer durch ein Karzinom der Schilddrüse durch degenerative Parenchymveränderungen (13, 50, 56, 61), durch Zysten (37, 51, 58, 61, 64, 83), durch benigne Adenome (37, 51, 64), ferner durch die Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto (58, 64, 81), die subakute Thyreoiditis de Quervain (37, 58, 64, 81) und die Thyroiditis fibrosa Riedel hervorgerufen werden (37, 58, 64, 81).

Als weitere Differentialdiagnosen des kalten Knotens im Szintigramm kommen die circumscripte purulente Thyreoiditis (51, 64, 81) und Blutungen (51, 56) in Frage. Ferner können die allerdings seltenen Metastasen in die Schilddrüse einen Ausfall im Scan verursachen (32).

Nach DOERING ist eine Differenzierung des kalten Knotens durch Radiotest oder Szintigramm nicht möglich.

1940 wurde von JONES und Mitarbeitern mitgeteilt, daß in malignem Gewebe bevorzugt Radiophosphor angereichert werde; nach HORST liegt bei vermehrter P32-Aufnahme in

einem kalten Knoten sehr wahrscheinlich ein Malignom vor, normale P32-Aufnahme spricht dagegen nicht gegen ein Karzinom. HALNAN hat sich ebenfalls für die Anwendung von Radiophosphor zur Differenzierung des kalten Knotens ausgesprochen, während nach DOERING die szintigraphischen Untersuchungen mit Radiophosphor bei malignen Strumen unbefriedigend waren.

1964 wurde von SODEE die erfolgreiche Anwendung von Radioquecksilber bei der szintigraphischen Abbildung von Nieren- und Hirnläsionen, aber auch von primären und sekundären Knochentumoren, Darmkarzinomen, Augen- und Nasopharyngealgeschwülsten sowie von Lymphomen bei Norbus Hodgkin und bei Reticulosarkom gemeldet (Zitat nach DOERING).

DOERING nahm bei Patienten mit kalten Knoten im Szintigramm nach intravenöser Injektion von 500 bis 1 000 Mikrocurie Quecksilber-197-Chlorid szintigraphische Untersuchungen vor. Bei 8 Patienten mit degenerativen Schilddrüsenerkrankungen fand sich keine signifikante Speicherung, bei 4 Fällen von Schilddrüsenkarzinom wurde bei 3 Patienten eine Hg197-Chlorid Einlagerung in den Tumor festgestellt. Da bis jetzt zu wenige Untersuchungen vorgenommen wurden, ist noch keine Aussage über die Brauchbarkeit der Methode möglich (DOERING).

Bei heißen Knoten ist das Vorliegen eines Karzinoms unwahrscheinlich (2, 37, 54, 61, 81). Nach BREESE kommt beim toxischen Adenom in 1 % gleichzeitig eine Struma maligna vor, nach LINDSAY in weniger als 1 %. MAJARAKIS et al. berichteten ebenfalls über einen Prozentsatz von 1 % unter toxischen Knotenstrumen bei insgesamt 1429 Thyreoidektomien, den gleichen Prozentsatz fand BONDY (Zitat nach EICKHOFF).

1,3,3,2 Radiojod-Zweiphasenstudium nach HORST

Das Radiojod-Zweiphasenstudium erfaßt die Phase der Jodkonzentration durch Messung der Radiojodaufnahme 2, 24 und 48 Stunden nach Radiojodgabe und die Phase der Wiederabgabe des in organische Bindung überführten J131 ins Blut durch Messung der proteingebundenen Radioaktivität im Serum 48 Stunden nach Radiojodabgabe (HORST). Die Jodspeicherkurve ist beim Karzinom nicht typisch verändert, sie entspricht meist der gesunder Patienten (14, 37, 64).

Nach HORST findet man beim Schilddrüsenneoplasma zwar normale Jodaufnahmewerte des gesunden Gewebes; da aber die Menge des normalen Parenchyms durch die maligne Zerstörung des Organs erheblich reduziert sein kann, zeigen sich in der Hormonjod-

phase des Tests häufiger die Zeichen eines erhöhten intrathyreoidalen Radiumsatzes, der sich durch erhöhte J131-Werte im Serum manifestieren kann. Dies beruht vermutlich auf einer Reduktion des Hormonjodpools der Thyreoidea.

THIEMANN fand bei der Untersuchung von 67 Patienten mit Struma maligna bei 32 von ihnen (50 %) normale Werte der 48-Stunden-Aktivität; bei 26 (40 %) war der Wert auf 0,2 - 1,0 %/Liter Serum erhöht. Bei 6 Patienten (10 %) lag der Wert über 1,0 %/l ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose.

Im eigenen Krankengut (Rieder-Institut) wurden bei der Nachuntersuchung von 31 Patienten nach Abschluß der Tumorthherapie in 9 Fällen Werte unter 0,3 %/l Serum gefunden und in 22 Fällen Werte über 0,3 %/l; 6 dieser 22 Patienten hatten Metastasen, die J131 speicherten.

1,3,3,3, Das Körperprofil

" Ein bleiabgeschirmtes Zählrohr, das lediglich die Strahlung aus einem Segment des Organismus aufnimmt, wird parallel zum liegenden Patienten über diesen hinweggeführt. Dabei ergibt sich ein sogenanntes Aktivitätsprofil. Es wird dabei die Höhe der Aktivität mit den anatomischen Regionen eines schematisch gezeichneten Menschen koordiniert. Die Messung erfolgt 24 und 72 Stunden nach Radiojodgabe" (Zitat nach HORST).

Das Körperprofil ist selten positiv, solange noch gesundes Schilddrüsengewebe vorhanden ist, da dieses immer eine wesentlich größere Affinität zum verabreichten Jod besitzt als die Metastasen (6, 10, 20, 30, 46, 64, 81, 88).

Die Entwicklung der Isotopenszintigraphie hat die Entdeckung von Karzinommetastasen wesentlich vereinfacht; der Nachweis von Jodspeicherung außerhalb der Schilddrüse und außerhalb des Weges, den sie bei ihrer Entwicklung zurückgelegt hat, ist beweisend für das Vorliegen einer Struma maligna; allerdings kann die physiologische Anreicherung im Magen, im Schweiß, in den Speicheldrüsen, in der Brustdrüse und in der Blase erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten (MC.CREADY; PABST und Mitarbeiter; HORST; THIEMANN; SAENGER und Mitarbeiter; REDON und DUPAS). Auch bei der Szintigraphie der Leber findet man physiologischerweise eine Anhäufung von J131 (PABST und PILZ; MC.CREADY; SAENGER und Mitarbeiter). MC.CREADY berichtete über einen Fall von hoher Konzentration von Radiojod in der Nase. Dies stellte ein schwieriges diagnostisches Problem dar, weil diese Anreicherung

von J131 während der Behandlung eines Karzinoms der Thyreoidea festgestellt wurde. Nachgewiesenermaßen handelte es sich jedoch um eine physiologische Anreicherung von J131 in Nasenschleimhaut und Nasensekret.

1,3,4 Röntgenologische Untersuchungen

Vor allem die Aufnahme des Halses in zwei Ebenen ist wichtig, um die Lage, den Zustand und das Kaliber der Trachea zu beurteilen (64, 53, 57, 69, 88).

Nach HALNAN sind bei anderen Tumoren Kompression und Deviation der Trachea ungewöhnlich.

Vor Radiojodtherapie muß zur Diagnose einer Tracheomalazie eine Trachealserie mit Preß- und Saugversuch erfolgen (51, 88), da die Gefahr der Asphyxie besteht; TUBIANA berichtete über einen Todesfall an Asphyxie nach J131-Therapie.

Durch die Röntgenaufnahme des Halses ist auch die Abgrenzung des Tumors nach unten gegen das Mediastinum möglich. Durch Breischluck wird der Ösophagnus dargestellt und auch die hinteren Teile der Schilddrüse (64).

Mikrokalzifikationen sind verdächtig auf ein Karzinom (30, 64), während es sich bei verkalkten Lymphknoten wohl kaum um Metastasen handelt (30, 44).

Ferner ist die röntgenologische Untersuchung der Lunge unbedingt vorzunehmen, um nicht funktionierende Metastasen zu diagnostizieren (30, 44, 55, 69).

Wenn Verdacht auf Skeletmetastasen besteht, erfolgt die Spezialaufnahme der entsprechenden Knochen (55, 64, 69).

1,3,5 Die Untersuchungen des Blutes

1. Besonders bei entdifferenzierten Tumoren ist die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oft excessiv erhöht, während sie bei den differenzierten Karzinomen normal oder geringfügig erhöht ist (45, 51, 73, 88).
2. In der Elektrophorese findet man oft eine Zunahme der Gamma-Globuline und eine Abnahme der Albumine (51).
3. Werden spezifische Antikörper gegen Thyreoglobulin gefunden, so spricht dies für eine Thyreoiditis Hashimoto (10, 81, 83). Sie können aber auch in niedrigem

Titer beim Karzinom der Schilddrüse vorliegen (WITEBSKY nach 81, 44, 64).

4. Das Cholesterin im Serum wird zur Feststellung der Stoffwechsellaage bestimmt. Meist findet man bei Patienten mit Struma maligna eine Euthyreose, da in der Regel das gesunde Restgewebe zur Aufrechterhaltung einer normalen Funktion ausreicht (43, 52).
5. Untersuchung der jodierten Proteine im Blut

Die ersten systematischen Untersuchungen über Jodstoffwechselstörungen wurden von ROBBINS und Mitarbeitern vorgenommen. Im Blute von Patienten mit Struma maligna kreisen jodierte Proteine, ein in Butanol lösliches Protein, das ähnliche physikochemische Eigenschaften und eine ähnliche Sedimentationskonstante wie Thyreoglobulin besitzt und ein kleineres Protein, das mit dem Albumin in der Elektrophorese wandert und mit saurem Butanol extrahiert werden kann. Dieses Protein wurde von RUBBINS als Compound X bezeichnet. Bei der enzymatischen Hydrolyse dieser Jodoproteinverbindungen erhält man in erster Linie Monojodthyronin und kleinere Mengen von Dijodthyronin und Thyroxin. Das Chromatogramm zeigt oft noch eine organische Jodverbindung, die mit Butanol extrahiert werden kann und sich in Front des Chromatogramms bewegt. Vermutlich handelt es sich um jodierte Polypeptide, die nach der Hydrolyse kleine Mengen von MIT und Thyroxin freisetzen; dieser Anteil ist besonders nach höheren Dosen von J131 erhöht (Zitat nach VANOTTI, LEMARCHAND-BERAUD und SCAZZIGA). Die Jodproteine sind in den Zellen lokalisiert, während Thyreoglobulin im Kolloid der Schilddrüse enthalten ist; ROBBINS unterteilte die Jodproteine in P-1 (particulate proteins) und S-1 (soluble proteins) (Zitat nach 81).

Beim unbehandelten Karzinom werden von der Schilddrüse beträchtliche Mengen von Thyreoglobulin, Jodproteinen, Jodpeptiden und Hormonvorläufern ausgeschwemmt. Dies ist charakteristisch für das Karzinom, aber unspezifisch; man findet auch bei den meisten anderen Läsionen der Thyreoidea, z.B. nach Bestrahlung und bei Thyreoiditiden, erhöhte Mengen dieser Verbindungen. Wahrscheinlich ist das Thyreoglobulin in der Krebszelle anomal zusammengesetzt und die Jodproteine erscheinen durch eine abnorme oder unvollständige Proteolyse des Thyreoglobulins im Blut. Nach chirurgischer oder radiologischer Behandlung bleiben die Werte der zirkulierenden Hormone und Prähormone praktisch unverändert, dagegen sind die Jodproteine und das Thyreoglobulin zugunsten der Jod-

peptide vermindert. Nach therapeutischen Maßnahmen nimmt also die vorher praktisch vollständige Hormonsynthese ab, was auch beim Fortschreiten des Karzinoms beobachtet werden kann (90).

STANLEY zeigte, daß der Jodproteinkomplex des Karzinompatienten von dem des normalen Menschen unterschieden werden kann. Die Hauptunterschiede liegen in der verschiedenen Löslichkeit und in der Zusammensetzung der Jodamino-säuren der Proteine. Beim normalen Schilddrüsengewebe beträgt das Verhältnis Monojodthyronin zu Dijodthyronin 1 zu 1, bei den vom Tumorgewebe gebildeten Proteinen dagegen 5 zu 1, d. h. 85 % der Jodamino-säuren sind Monojodthyronin (zit. n. 81). BECKERS und de VISSCHER kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Warum die Jodisation auf der Stufe des Monojodthyronin stehenbleibt, ist noch nicht bekannt. Eine hohe MIT/DIT-Rate wurde auch bei angeborenen und bei endemischen Kröpfen, ferner in fetalem Schilddrüsengewebe nach Markierung mit J131 beobachtet, aber auch nach Behandlung mit Thiouracil. Solche an Monojodthyronin reichen Jodoproteinen findet man auch in extrathyreoidalem Gewebe, in Schweißdrüsen, in Milchdrüsen und im Magen, und in viel primitiver Form bei Meerespflanzen, Schwämmen und Insekten. Wenn man annimmt, daß die Bildung von Monojodthyronin der erste Schritt der Thyroxinsynthese ist, so kann man sagen, daß die Funktion des Schilddrüsentumors Ausdruck eines primitiven Stadiums ist (Zitat nach TATA und POCHIN).

Beim Schilddrüsenkrebs machen die jodhaltigen Fraktionen etwa 18 % des organischen Jods im Gewebe aus, bei normalem Schilddrüsengewebe dagegen 5 % (TATA und POCHIN). Nach VANOTTI und Mitarbeitern können die Jodoproteine beim Karzinom der Thyreoidea bis auf 19 % ansteigen, während sie normalerweise 1 - 6 % des gesamten Jods der Schilddrüse ausmachen.

THOMAS und JENKINS berichteten ebenfalls über einen Anstieg von Mono- und Dijodthyronin im Serum von Patienten mit funktionsfähiger Struma maligna. ROBBINS, RALL und RAWSON fanden bei 60 % ihrer Struma-maligna-Patienten das Compound X. Es kann durch Elektrophorese und Papierchromatographie leicht von Thyroxin, Trijodthyronin und Thyreoglobulin getrennt werden; es enthält etwa 80 % Monojodthyronin. Wahrscheinlich ist dieses Jodprotein dem S-1 Protein von ROBBINS nahe verwandt (81).

RICCABONA und BENESOVSKY fanden spürbare Verschiedenheiten in der Menge der butanolunlöslichen Verbindungen bei differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenumoren. Bösartigere Neoplasmen produzieren mehr von dieser anomalen Verbindung auf Kosten von Thyroxin und Trijodthyronin, die nur noch 33,6 % der Plasmaaktivität ausmachen. Im Vergleich dazu produziert der gutartige differenzierte Tumor fast normale Mengen von Jodoproteinen, aber die butanolunlöslichen Produkte sind auch hier bis auf pathologische Werte erhöht.

Vor der Behandlung der Struma maligna ist die Bindungskapazität des Thyreoglobulins normal, wobei der Prozentsatz des freien Hormons relativ niedrig ist (13,7 %). Dies beruht auf einer Verminderung der Praealbuminbindung, wobei das Thyroxin stärker an das Thyreoglobulin gebunden ist. Die Behandlung ändert an dieser Situation praktisch nichts, so daß angenommen werden muß, daß beim Schilddrüsenkarzinom die Bindung an die Praealbumine verändert ist; dies führt zu einer relativen Erhöhung der Hormonbindung an Thyreoglobulin und zu einer Erniedrigung des freien zirkulierenden Hormons. Auch bei Entzündungsprozessen, bei Neugeborenen und im Alter wurde diese Verminderung der Praealbuminbindung gefunden (90).

1,4,6 Laryngoskopie

Die Laryngoskopie ist für die Diagnose der Struma maligna nützlich, da die Rekurrensparese als Frühsymptom des Schilddrüsenmalignoms bezeichnet werden kann. Sie weist allerdings bereits auf den Kapseldurchbruch und Übergreifen auf die Umgebung hin (6, 26, 35, 51, 64, 69).

1,4 Differentialdiagnose

Als Differentialdiagnose der Struma maligna kommen in Frage:

1,4,1 Die akute bis subakute Thyreoiditis de Quervain

Sie kann vom Schilddrüsenmalignom durch den akuten Beginn mit plötzlichem Anschwellen des Halses und Temperaturanstieg abgegrenzt werden (34, 35, 51, 58, 64). Meist ist die ganze Schilddrüse diffus befallen (35, 39); im Szintigramm können umschriebene kalte Bezirke auftreten (39). Die Radiojodspeicherung ist stark erniedrigt (35, 39, 58). Meist sind Frauen im mittleren Lebensalter betroffen (31, 35). Nach HEGGLIN stehen Allgemeinerscheinungen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, in den Unterkiefer ausstrahlende Schmerzen und als wichtiges Merkmal Depressionen im Vordergrund.

An Laborbefunden ergeben sich eine stark erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, eine mittlere bis hohe Leukozytose und in der Elektrophorese eine Hypalbuminämie und eine Hypergammaglobulinämie (53). Manchmal findet man auch Autoantikörper gegen Thyreoglobulin in niedrigem Titer (HEGGLIN). Pathologisch-anatomisch handelt es sich um ein Granulationsgewebe mit zahlreichen Riesenzellen, die als Fremdkörperriesenzellen gegen das Kolloid der zerstörten Follikel aufzufassen sind (31, 35). Die Differentialdiagnose kann durch das rasche Ansprechen der Thyreoiditis auf Cortison gestellt werden (35).

1,4,2 Die Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto

Im anglo-amerikanischen Schrifttum auch Autoimmunthyreoiditis genannt, ist durch eine harte, diffuse Vergrößerung der Schilddrüse gekennzeichnet (31, 35, 65). Im Gegensatz zur Thyreoiditis de Quervain beginnt sie schleichend und verursacht keine Schmerzen (3, 31, 35, 58). 95 % der Erkrankten sind Frauen im Alter von 40 bis 60 Jahren (35, 58); nach anderen Angaben handelt es sich meist um Mädchen in der Pubertät (65).

Sehr häufig treten Lymphknotenschwellungen dabei auf (31, 65). Es besteht familiäre Häufung (35). Da die Hormonsynthese gestört ist, werden Hypothyreosen beobachtet (31, 58, 65).

Selten tritt Fieber auf, fast nie eine Erhöhung der BKS, aber gelegentlich eine Hypergammaglobulinämie (35). Im Serum sind fast immer hohe Titer an Autoantikörper gegen Thyreoglobulin vorhanden (3, 31, 35, 65). In den angelsächsischen Ländern ist der Morbus Hashimoto wesentlich häufiger und von verschiedenen Autoren wurde ein Zusammenhang zwischen der Struma maligna und der Thyreoiditis lymphomatosa festgestellt (3, 10, 11, 34, 44, 81). (Siehe auch Kapitel 1, 1, 2, 7)

Nach FANCONI sind jedoch an manchen Orten die meisten kindlichen Strumen durch die Thyreoiditis lymphomatosa bedingt. Therapie der Wahl ist die Substitutionstherapie.

Nach REDON und DUPAS kann die Erkrankung zur Kompression der Trachea führen. Histologisch findet man eine erhebliche lymphozytäre Infiltration des Zwischengewebes mit Bildung von Keimzentren (HAMPERL; HEGGLIN).

1,4,3 Die chronische Thyreoiditis oder eisenharte Struma Riedel führt durch das Übergreifen des entzündlichen Prozesses zur Perithyreoiditis, wobei die Schilddrüse fest mit der Umgebung verhaftet ist (31, 35, 65). Durch die Verwachsungen kommt es zu Atemnot, Stridor, Schluckstörungen und Rekurrensparesen (31, 37, 55, 58). Man findet bei der Thyreoiditis Riedel niemals Lymphknotenschwellungen (35, 58, 65). Histologisch handelt es sich um eine chronische Entzündung, die zur Entwicklung von faserreichem, hyalinem Bindegewebe führt und der Schilddrüse dadurch eine äußerst derbe Konsistenz verleiht (31, 35).

Die Differentialdiagnose zur Struma maligna ist äußerst schwierig (35, 36, 37, 57, 58). Die Diagnose der eisenharten Struma Riedel wird durch Biopsie oder Probeexcision gestellt (37, 64).

1,4,4 Die euthyreote Struma ist durch Jodmangel oder genetischen Fermentmangel bedingt, die TSH-Aktivität ist dabei gesteigert, wodurch es zur Hyperplasie der Schilddrüse kommt.

Man findet eine gesteigerte Radiojodaufnahme, das anorganische Plasmajod ist erniedrigt und das proteingebundene Jod ist normal (35, 37, 55).

Die klinischen Erscheinungen sind im wesentlichen durch die mechanische Einengung der Nachbarschaft bedingt, meist wird besonders die Trachea in Mitleidenschaft ge-

zogen, wobei die Verdrängung der Trachea von der Kompression bis zur Tracheomalazie führen kann. Inspiratorischer Stridor, Dysphagie und Einflußstauung sind typische Befunde (6, 35, 36, 37, 65).

1, 4, 5 Die hyperthyreote Struma ist meist schon durch den äußeren Aspekt zu diagnostizieren. Tachykardie, Tremor, Gewichtsverlust, Wärmeempfindlichkeit, Nervosität und hyperthyreote Augenzeichen sind die führenden Symptome (HEGGLIN). An Laborbefunden sind die Hypercholesterinämie, der erhöhte Grundumsatz und in 90 % ein pathologisch erhöhtes PBI charakteristisch. Der Radiojodtest ist die wichtigste Untersuchung zur diagnostischen Erfassung und genauen Definition der Hyperthyreose (35, 37, 43, 50, 71).

Eine Struma maligna kommt selten in Verbindung mit einer Hyperthyreose vor (3, 7, 19). Beim toxischen Adenom findet man im Szintigramm den typischen "heißen" Knoten, wobei das gesunde Restparenchym der Schilddrüse erst nach Behandlung mit Thyreotropin wieder szintigraphisch sichtbar wird (35, 43, 49, 71).

1, 4, 6 Die hypothyreote Struma findet man bei der Dysshormonogenese, angeborender Struma mit dem Bild des Kretinismus durch pränatale Hypothyreose und bei erworbenem, metabolischem Block durch strumigene Substanzen wie Perchlorat, Thiozyanate, Nitrate, Tionazile u.a.

Auch bei der Thyreoiditis Hashimoto und als Folgezustände nach schwerer Thyreoiditis de Quervain oder Riedel kommen hypothyreote Strumen vor (35).

Das proteingebundene Jod liegt bei 80 - 90 % der Fälle unter der Norm; beim Tracer-test sind vor allem die erniedrigten Spätwerte (24 und 48 Std. nach J131-Applikation) von Bedeutung (35, 39).

Empfindlichkeit gegen Kälte, verdickte, blasse, kühle Haut, Heiserkeit oder tiefe, raue Stimme, Antriebsschwäche bis zur Lethargie sind Symptome der Hypothyreose (35, 36, 65, 71).

1,4,7 Nebenschilddrüsenadenome können als palpable Pseudostrumen erscheinen (35).

1,4,8 Zervikale Lymphome, Kiemengangszysten und Dermoidzysten bewegen sich beim Schluckakt nicht mit (35).

1,4,9 Tuberkulose, Aktinomykose und Syphilis der Schilddrüse können das Bild der malignen Struma vortäuschen.

1,4,10 Die eitrige Thyreoiditis ist durch Fluktuation, Rötung und Schmerzhaftigkeit gekennzeichnet. Sie tritt gelegentlich bei Typhus und bei Kokkeninfektionen auf (31, 35, 50).

1,4,11 Metastastische Tumoren in der Schilddrüse sind trotz des großen Gefäßreichtums selten. Die Häufigkeitsangaben darüber in den Obduktionsprotokollen variieren erheblich. Am häufigsten erfolgt die Metastasierung in die Schilddrüse aus Neoplasmen der Lunge, aus Melanomen, aus Tumoren der Brustdrüse und der Nieren (32).

Ein Faktor, der wahrscheinlich die offensichtliche, natürliche Resistenz der Schilddrüse verursacht, ist ihre hohe Sauerstoffspannung und ihr Jodgehalt, die vermutlich die Niederlassung und Vermehrung von malignen Zellen mit ihrem relativ anaeroben Metabolismus verhindern. Das häufigere Vorkommen von Metastasen bei gleichzeitigen atrophischen und degenerativen Veränderungen der Schilddrüse, bei denen Sauerstoff- und Jodgehalt wahrscheinlich reduziert sind, stützt diese Hypothese (32).

1,4,12 Differentialdiagnose der zervikalen Adenitis

Die Feststellung einer zervikalen Adenitis ohne klinische Veränderung der Thyreoidea stellt wohl immer ein erhebliches diagnostisches Problem dar. Beim Kind oder beim jungen Erwachsenen wird man wohl in erster Linie an eine Lymphknotentuberkulose denken müssen.

Das Pfeiffersche Drüsenfieber, die Toxoplasmose, der Morbus Hodgkin, die Virus-erkrankungen, der Morbus Boeck, branchogene Zysten und Karzinometastasen von Magen, Ösophagus oder Bronchus müssen in die Überlegungen einbezogen werden. Die Diagnose erfolgt durch die P. E.

Findet man bei histologischer Untersuchung der Lymphknoten tatsächlich Schilddrüsengewebe, hängt die Bedeutung dieser Feststellung davon ab, ob dies tatsächlich eine Metastase eines primären Schilddrüsenkarzinoms darstellt oder ob es sich um sogenannte aberrierende Schilddrüsengewebe handelt.

1779 behauptete von HALLER, daß Schilddrüsengewebe in Halslymphknoten eine embryonale Fehlanlage darstellen könne. 1906 stellte SCHRAGER fest, daß dieses Gewebe zu papillärer Umwandlung neige, wenn es einer physiologischen Stimulation unterworfen werde. 1926 untersuchte SIMPSON 26 derartige Fälle und stellte fest, daß etwas wie ein gutartiger metastasierender Kropf" nicht existiere und daß dieser verwirrende Ausdruck aufgegeben werden solle (Zitat nach EICKHOFF).

Seitdem haben sich die meisten Autoren dieser Ansicht angeschlossen und die Meinung vertreten, daß wohl in den meisten Fällen ein Mikrokarzinom der Schilddrüse übersehen worden sei. Daher plädieren sie für die radikale Entfernung der Schilddrüse, wenn in den Lymphknoten Schilddrüsengewebe gefunden wurde (KING und PEMBERTON 1941; FRANTZ und Mitarbeiter 1942; CRILE 1947; BREESE 1963; WELTI 1961, WOOLNER 1965; CLARK und Mitarbeiter 1966; REDON und DUPAS 1966) (Zitat nach EICKHOFF).

HAZARD berichtete über 56 Patienten mit Tumoren der Schilddrüse, die 1,5 cm oder kleiner im Durchmesser waren; 23 % davon hatten Lymphknotenmetastasen gesetzt. Sie waren papillär gebaut und wuchsen in der Schilddrüse zum Teil infiltrierend. K.H. BAUER stuft diese "lateral aberrierende Struma" in die Reihe der bösartigen Geschwülste ein, räumt aber ein, daß weitere Malignitätszeichen fehlen können (EICKHOFF).

Daher vertraten einige Autoren die Ansicht, daß es sich doch um eine sogenannte thyreogene Follikulose handle (EICKHOFF 1963), die in Form der lateral aberrierenden Schilddrüsengeschwülste und der metastasierenden Kolloidstruma vorkomme. Es seien heterope Gewebs-Manifestationen, die Degenerationsvorgänge in der Schilddrüse zur Voraussetzung hätten. Zum Vergleich führen diese Autoren die Endometriose an, bei der ja auch niemand behauptete, daß es sich um Metastasen handle (EICKHOFF; GRICOUROFF nach REDON und DUPAS; ROTH nach REDON und DUPAS).

FRAZELL und FOOTE fanden unter 100 neck dissections in 1 % einen derartigen Fall. Sie behaupten, daß normales Schilddrüsengewebe in Lymphknoten gutartiger Natur sein kann, während es sich bei papillärem Gewebe um Metastasen handelt (25).

1,5 Therapie

1,5,1 Operation

" Die chirurgische Therapie bleibt die Methode der Wahl; interne oder externe Bestrahlung alleine können die Überlebenszeit bei der Struma maligna zwar um einige Jahre verlängern, aber selten echte Heilungen erzielen" (Zitat nach TUBIANA, VALLEE und MABILLE).

Diese Meinung vertreten heute sehr viele Autoren (3, 6, 9, 26, 30, 33, 44, 46, 56, 57, 78, 82, 104). Das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs ist allerdings sehr umstritten.

Das Spektrum der Möglichkeiten reicht von der Enukleation palpabler Knoten bis zur radikalen neck dissection mit Entfernung von Teilen der Trachea, die durch Teflon-Prothesen ersetzt werden, und der Entfernung der Muskularis des Ösophagus. In den meisten Fällen wird individuell verschieden vorgegangen, je nach dem Ausmaß und der Histologie des Tumors und dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten. Verschiedene Autoren fordern grundsätzlich die radikale Entfernung der Schilddrüse, wobei drei verschiedene Gründe für diese Forderung angeführt werden:

1. Die nachgewiesene Multizentrität des Schilddrüsenkarzinoms (3, 9, 30, 44, 86).

SLOAN entdeckte in 10 % seiner Fälle mehrere Karzinomherde in der Schilddrüse, besonders oft bei Patienten mit papillärem Karzinom; dabei nahm die Häufigkeit der Multizentrität mit steigendem Alter des Patienten ab.

CLARK und Mitarbeiter fanden bei der Untersuchung der Operationspräparate in 58 % eine intraglanduläre Ausbreitung des Tumors.

BLACK, KIRK und WOOLNER schätzen die Häufigkeit des plurifokalen Vorkommens auf 20 %.

TOLLEFSEN und DECOSSE fanden bei 30 % ihrer 37 Patienten, die total operiert worden waren, mikroskopisch kleine Herde im kontralateralen Lappen, während das Karzinom klinisch einseitig war.

Nach REDON und DUPAS kommen sehr häufig gekreuzte Adenitiden vor; dabei findet man nur im kontralateralen Lappen der Thyreoidea ein Karzinom.

2. Die große Rezidivquote nach partiellen Entfernungen der Schilddrüse (3, 44, 64, 86, 87).

TOLLEFSEN und DECOSSE fanden nach partieller Thyreoidektomie in 7,7 % später Rezidive im anderen Lappen ; nach totaler Thyreoidektomie fanden sie in 3,7 % Rezidive.

BLACK, KIRK und WOOLNER berichteten, daß 17 ihrer 162 Patienten (10 %) später Rezidive bekamen. Nur bei einem Fall war eine totale Thyreoidektomie vorgenommen worden.

HIRABAYASHI und LINDSAY teilten mit, daß 40 ihrer 315 Patienten (13 %) Lokalrezidive aufwiesen; dabei traten 98 % der Rezidive nach partieller Thyreoidektomie und 3 % nach totaler Exstirpation auf (Zitat nach REDON und DUPAS)

3. Zur Steigerung der Jodavidität des Tumors und der Metastasen (6, 37, 46, 21, 55, 81)

Bei Patienten mit klinisch sicheren Lymphknotenmetastasen wird die radikale neck dissection von vielen Autoren befürwortet (25, 26, 33, 42, 47, 85). Von einigen Operateuren werden modifizierte Formen der neck dissection bevorzugt (3, 10, 12).

Andere Autoren plädieren aber auch bei klinisch normalen Lymphknoten für eine radikale neck dissection (25, 26, 42, 64, 85, 86, 87). Die prätrachealen Lymphknoten sollen routinemäßig mitentfernt werden (nach 3, 6, 64).

TOLLEFSEN und DECOSSE nehmen die klassische neck dissection grundsätzlich vor, mit zwei Ausnahmen:

1. bei Patienten mit kleinen Isthmustumoren, wo die Ausbreitungsrichtung des Karzinoms noch nicht feststellbar ist. Hier empfehlen sie jedoch sorgfältigste Überwachung der Patienten.
2. bei Patienten ohne regionäre Metastasen, deren Primärtumor kleiner als 1 cm im Durchmesser ist ; diese Tumoren werden meist zufällig bei der Entfernung eines Adenoms entdeckt und haben immer eine gute Prognose.

TOLLEFSEN und DECOSSE fanden bei 282 Patienten mit Struma maligna nach radikaler neck dissection in 46 % regionäre Lymphknotenmetastasen, die nicht getastet werden konnten. Ferner berichteten sie über einen viel höheren Prozentsatz an Lokalrezidiven und Todesfällen bei Patienten, bei denen keine neck dissection vorgenommen worden war.

KEMINGER nimmt beim Grahamschen Tumor und bei Kapsel- und Venoleneinbruch als Grenzfälle keine totale, sondern nur eine subtotale oder einseitige Resektion vor. Bei Sarkomen führt er keine neck dissection durch, da sie frühzeitig metastasieren und keine gute Prognose haben.

Nach REDON und DUPAS und KEMINGER ist Fernmetastasierung keine Kontraindikation für eine radikale Operation, jedoch nach REDON und DUPAS der Befall von Trachea und Ösophagus.

WELTI und CRILE empfehlen grundsätzlich die subtotale Resektion und nehmen in jedem Fall eine Nachbestrahlung vor. Die Drüsenausträumung schließen sie nur nach dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen an.

1, 5, 2 Radiojodtherapie

1942 berichtete KESTON, daß möglicherweise Karzinomgewebe wie normales Schilddrüsengewebe Jod konzentriert. 1942 wurde das radioaktive Isotop J131 in die Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen eingeführt (Zitat nach HORST). 1945 berichteten SEIDLIN und MARINELLI über die erste erfolgreiche Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms mit J131 (Zitat nach EMRICH).

In den meisten Fällen ist die totale Thyreoidektomie die Voraussetzung für die Therapie mit J131, da die Jodavidität des normalen Schilddrüsengewebes immer viel höher ist als die des malignen (37, 21, 43, 63, 64).

Eines der Hauptcharakteristika des Karzinomgewebes ist der erhöhte Jodumsatz. Die Ursache dafür könnte in der allgemein erhöhten metabolischen Aktivität des Tumors liegen (TATA und POCHIN) oder die Folge der Stimulation der Tumorzellen durch Thyreotropin sein. Einen Beweis für diese Annahme stellt die verminderte Umsatzrate nach Bremsung der Hypophyse durch Schilddrüsenhormon dar (RAWSON; TATA und POCHIN; THOMAS und JENKINS). Die biologische Halbwertszeit von J131 ist im Karzinomgewebe im allgemeinen viel kürzer (43, 55, 83, 88, 84). Statt 5 - 6 Tage beträgt sie nach TUBIANA, VALLEE und MABILLE im Karzinomgewebe 0,5 - 3 Tage; nach SAENGER und Mitarbeitern ist sie bei athyreoten Patienten 0,3 - 1,6 Tage, bei teilweise funktionierender Schilddrüse 2,0 - 3,1 Tage.

J131 zerfällt im Gewebe unter Emission von Beta-Teilchen und Gamma-Quanten. Die Beta-Teilchen sind der eigentliche Träger der Strahlenwirkung; die Gamma-Quanten

sind nur zu etwa 10 % an der zur Wirkung kommenden Strahlendosis beteiligt, ermöglichen aber durch ihre große Reichweite die Messung am Patienten. Die Reichweite der Beta-Teilchen beträgt im Mittel weniger als 1 mm. Daher bleibt die Wirkung unmittelbar auf das jodkonzentrierende Gewebe beschränkt (30, 40).

Biopsien von Lymphknoten vor und nach J131-Applikation zeigten, daß die Pyknose der Zellen und Kerne, die zum Untergang der Zelle führt, typisch ist für die Strahlenwirkung auf epitheliale Zellen. An Schilddrüsengewebe wurden die gleichen Strahleneffekte beobachtet wie an anderen bestrahlten Geweben: Cytoplasmaschwellung, Vakuolisierung und Kernpyknose (44).

Nach hohen Dosen von J131 findet man: chronische Entzündung, interlobuläre und perifollikuläre Fibrose, Follikelatrophie und Auftreten von Askanazy-Zellen mit reichlich eosinophilem Cytoplasma (LINDSAY).

Diese Veränderungen werden auch bei verschiedenen Erkrankungen der Thyreoidea gefunden; durch wiederholte Untersuchungen stellte LINDSAY akute Nekrose, Follikelatrophie und ausgedehnte perifollikuläre Fibrose als Folgen der J131-Einwirkung fest. Die Zerstörung des Schilddrüsengewebes durch ionisierende Strahlen hängt von dem Zustand und der Struktur des bestrahlten Gewebes, der applizierten Dosis, der absorbierten Dosis und der Dauer der Einwirkung ab; zweifellos sind noch andere Faktoren mit im Spiel. Nach Bestrahlung mit alpha-, beta-, gamma- und Röntgenstrahlen wurden qualitativ ähnliche Effekte gesehen (44).

Die Schwierigkeiten der Radiojodtherapie liegen:

1. in der geringen Jodaufnahme durch das Karzinomgewebe.

Tumoren, die primär skintigraphisch keine Jodaufnahme zeigten, können durch Stimulation mit exogenem oder endogenem Thyreotropin so beeinflusst werden, daß sie J131 aufnehmen. Die Produktion von endogenem TSH wird durch die Entfernung des Erfolgsorgans gesteigert, d. h. das gesunde Schilddrüsengewebe soll so weit wie möglich entfernt werden (55, 79, 84, 88). Durch Zufuhr von exogenem Thyreotropin wird die Jodaufnahme auf das Zweifache bis Fünffache erhöht, aber auch die Abgabe erfolgt beschleunigt. Die effektive Halbwertszeit von J131 wird durch das TSH von 6,7 auf 4,7 Tage verkürzt; gibt man auf der Höhe des Speicherungsmaximums, also meist nach 24 Stunden, in ansteigender Dosierung L-Trijodthyronin, so erfolgt eine echte Jodspeicherung und damit eine Erhöhung der wirksamen Dosis (55).

Da die zusätzliche TSH-Zufuhr zwar die endogene Stimulation unterstützt, es aber in mehreren Fällen zu verstärktem Tumorwachstum und zur Metastasierung kam, gibt man heute nur kurzfristig 2 - 3 Tage vor Jodtherapie TSH (10, 34, 55, 88). Nach Applikation von Thyreotropin zeigen etwa die Hälfte (65 %) der differenzierten Tumoren Jodspeicherung, jedoch ist nur bei 10 - 20 % die Jodaufnahme so hoch, daß sie für eine Behandlung mit J131 in Frage kommen und nur die Hälfte davon speichert genügend J131, um eine sichere Therapie zu garantieren (84).

2. in der Berechnung der Dosis

Obwohl die prozentuale Aufnahme einer Testdosis J131 durch das Tumorgewebe gemessen werden kann, ist gewöhnlich weder das Volumen des Tumors oder der Metastasen bekannt, noch der Anteil an fibrotischem oder nekrotischem Material. Daher ist es unmöglich, die prozentuale Jodaufnahme oder die Plasmaclearance pro Gramm Tumorgewebe zu schätzen (14, 29, 46, 81, 88).

Normales Gewebe der Schilddrüse konzentriert etwa 1 - 2 % der verabreichten Dosis J131, Tumorgewebe dagegen nur 0,1 - 0,5 % pro Gramm (29, 81).

Auch gut speicherndes Schilddrüsenkarzinomgewebe kann ungenügende Wirkdosen erhalten, wenn die kolloidhaltigen Inselchen zu weit voneinander entfernt sind. Wegen der geringen Reichweite der Beta-Teilchen kommt es zu lokalen Dosis-spitzen an den Speicherungsorten, aber dazwischen zu niedrigeren Dosen (20, 29).

Bei 10 bis maximal 50 % aller malignen Strumen ist der Versuch einer J131-Therapie indiziert (HALNAN; EMRICH). Nach MARTZ und MEIER schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 20 und 80 %, was zum Teil auf geographischen Unterschieden des Auftretens der histologischen Formen beruht. In den Vereinigten Staaten überwiegen die differenzierten Formen, besonders die papillären Karzinome, während in Süddeutschland und in der Schweiz die bösartigeren Malignome überwiegen (17, 52, 92, 104).

Die Radiojodtherapie ist angezeigt, wenn der Primärtumor nach möglichst radikaler Thyreoidektomie Jod speichert und wenn die Metastasen Jod-131 speichern (6, 20, 29, 40, 43, 64, 79). Nach neueren Untersuchungen von SACHATSCHEV, RAITSCHEV und ORESCHKOV wurden jedoch auch anaplastische Karzinome ohne Jodaufnahme im Szintigramm bereits durch kleine Dosen von J131 günstig beeinflusst. Die Autoren verabreichten allen Patienten mit undifferenzierten Karzinomen 100 bis 150 Millicurie J131;

diese Dosis diene als Test, der die Beurteilung der Behandlungsmöglichkeit mit J131 gestattete.

1. Die radiologische Elimination der Schilddrüse kommt vor allem bei Patienten, denen wegen schlechten Allgemeinzustandes oder aus kardialen Gründen die Operation nicht zugemutet werden kann, in Frage (MARTZ und MEIER). Sie wird erst nach längerer Zeit wirksam als die chirurgische, nach HORST nach etwa 3 Monaten, und ist wegen der hohen Gesamtdosis (MARTZ und MEIER) und der Verzögerung der eigentlichen Tumorthherapie (KLEIN) oft nicht unbedenklich.

Die Dosis zur radiologischen Ausschaltung der Schilddrüse beträgt nach TUBIANA, VALLEE und MABILLE (auch nach totaler Thyreoidektomie) 60 ± 20 Millicurie J131 mehrmals, nach HALNAN 75 - 100 Millicurie, nach MARTZ und MEIER 50 - 80 Millicurie, nach PABST, STROHM und NUMBERGER 100 - 150 Millicurie, nach HAYNIE, NOFAL und BEIERWALTES etwa 150 Millicurie und nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 80 Millicurie.

2. Die Behandlung eines metastasierenden Schilddrüsenkarzinoms mit Radiojod kann auf verschiedene Art vorgenommen werden. Grundsätzlich ist die Entfernung des gesunden Gewebes (chirurgisch oder radiologisch) die Voraussetzung für die Aufnahme von J131 im Tumorgewebe. Nach der Methode von CATZ wird zusätzlich mit exogenem Thyreotropin das maligne Gewebe stimuliert.

Die Angaben über die verabreichten Dosen von J131 schwanken beträchtlich. CATZ appliziert geringe Dosen in kurzen Abständen. HALNAN gibt eine Anfangsdosis von 100 Millicurie, dann 2 mal wöchentlich 50 Millicurie. REDON und DUPAS empfehlen, mehrmals 50 Millicurie in kurzen Abständen zu verabreichen. Im Gegensatz dazu therapieren BENUA und Mitarbeiter mit hohen Aktivitäten bis 600 Millicurie auf einmal (zit. n. 30).

Viele Therapeuten geben 100 - 200 Millicurie in verschiedenen Abständen solange, bis kein J131-speicherndes Gewebe mehr im Körper vorhanden ist (4, 20, 33, 40, 55, 69, 79, 84, 88).

SAENGER et al. stellten fest, daß die Jodaufnahme des Schilddrüsengewebes in 4 bis 8 Wochen nach der therapeutischen J131-Gabe auf ein niedrigeres Niveau abfällt und erst nach 8 bis 12 Wochen wieder die vorige Höhe erreicht. Wenn häufiger Radiojod verabreicht wird, erreicht weniger Aktivität die Thyreoidea und die Knochenmarksapplikation ist unverhältnismäßig hoch.

Die applizierten Gesamtaktivitäten J131 schwankten zwischen 355 (SAENGER et al.) und 1200 Millicurie (TUBIANA, VALLEE et MABILLE).

BLAHD and KOPLOWITZ wandten als Höchstdosis 660 Millicurie an, SMITHERS, HOWARD and TROTT 655 Millicurie, HALNAN 800 Millicurie und HAYNE, NOFAL and BEIERWALTES 1142 Millicurie pro Patient.

Nach Überschreiten der Gesamtaktivität von 800 Millicurie konnten auch durch weitere Dosissteigerung die Ergebnisse nicht verbessert werden (33).

Die Radiojodtherapie findet ihre Begrenzung in der Speichermöglichkeit des malignen Gewebes, wenn keine ausreichende Aktivität in den Herd gebracht werden kann, und in der Ganzkörperbelastung.

3. Komplikationen und Folgen der Therapie mit J131

1. Als relativ harmlose Folgeerscheinung wird nach J131-Gabe fast immer ein "Strahlenkater" beobachtet; man findet Heiserkeit, Nausea, Brechreiz, Schluck- und Atembeschwerden, Parotitis, vorübergehende Thyreoiditis, Schmerzen in den Metastasen und Schwellung und Rötung der Haut über dem Tumorgewebe (33, 46, 64, 84).

2. Komplikationen von seiten des Knochenmarks

Meist kommt es zu einer vorübergehenden Leukozytendepression, zu Anämie und geringer Thrombopenie (33, 46, 69, 84, 89). Die Leukozytendepression ist der J131-Dosis und der Anzahl der Knochenmetastasen direkt proportional (29, 81).

POCHIN berichtete über zwei Todesfälle an Pancytopenie und Sepsis. TUBIANA sah eine akute Leukämie und eine aplastische tödlich verlaufende Anämie nach 266 Millicurie. BENUA hatte zwei Todesfälle durch Pancytopenie bei mit J131 behandelten Patienten (zitiert nach 30).

TRUNEL verlor einen Patienten nach einer Einzeldosis von 250 Millicurie, der an Pancytopenie starb (zitiert nach 84).

Bei Skeletmetastasen darf die Einzeldosis von 100 - 125 Millicurie nicht überschritten werden, sonst sind Komplikationen von seiten des Knochenmarks wahrscheinlich (20, 84).

3. Komplikation von seiten der Lunge

Bei Patienten mit multiplen Lungenmetastasen wurden Strahlenpneumonie und tödliche Lungenfibrose nach Radiojodtherapie beobachtet (4, 20, 46, 81, 89). GOOLDEN berichtete über einen Todesfall an Cor pulmonale 2 Jahre nach Radiojodtherapie (84).

Bei Lungenmetastasen muß daher ebenfalls vorsichtig dosiert werden, wobei eine Einzeldosis von 125 Millicurie nicht überschritten werden sollte (20, 84).

4. Induktion einer chronischen Leukämie (64, 81)

Nach HORST und SCHNEIDER ist das Risiko der Induktion einer chronischen Leukämie dagegen sehr hoch. Nach HORST ist bei Patienten, die mit Radiojodtherapiert wurden, ein Anstieg der spontanen Leukäriefrequenz zu erwarten, und zwar um etwa 50 %.

SEIDLIN teilte mit, daß 2 Patienten nach 195 und 290 Millicurie an chronischer Leukämie starben, und BLOM beobachtete einen Fall nach externer Bestrahlung des Halses mit 3900 Röntgen und 261 Millicurie J131 (Zitat nach 84).

5. Schädigung der Gonaden

Zeitweilig oder dauernd kann nach J131-Therapie eine Amenorrhoe auftreten (79, 84). Bei 13 Patientinnen unter 41 Jahren traten Mensesunregelmäßigkeiten auf. Ein Patient bekam nach 536 Millicurie J131 eine Aspermie (84). Bei einer Patientin erfolgte nach Radiojodbehandlung einer Struma maligna mit 283 Millicurie eine normale Schwangerschaft (21). Bei einem 24-jährigen Mann beobachteten KAMMER und GOODMAN eine Infertilität nach einer Tumorthherapie mit 563 Millicurie J131; bei der histologischen Untersuchung einer Hodenbiopsie fanden sich Zeichen einer Strahlenschädigung (zitiert nach EMRICH und Mitarbeitern).

Nach HORST ist die Belastung im Gonadenbereich bei der Radiojodtherapie genau so hoch wie die Strahlenbelastung nach einer röntgenologischen Untersuchung von Dick- oder Dünndarm, nämlich 20 - 30 rep.

6. Nach höheren Dosen J131 kann es zum Ödem mit Enge und Beklemmungsgefühl im Halsbereich und sichtbaren Weichteilschwellungen kommen. Es besteht die Gefahr der Tracheomalazie und der Asphyxie. Daher muß die Diagnose der Tracheomalazie rechtzeitig durch eine Trachealserie mit Preß- und Saugversuch

gestellt werden. Eventuell kann vor der Jod-Applikation eine prophylaktische Tracheotomie vorgenommen werden (51).

TUBIANA teilte mit, daß einer seiner Patienten nach Radiojodgabe an akuter Asphyxie starb.

7. Fortschreiten des Tumors

CRILE fand in 14 Fällen früherer Adenokarzinome 3 - 5 Jahre nach J131 Therapie einen Übergang in anaplastische Karzinome.

FRAZELL und FOOTE berichteten über 6 von 393 papillären Karzinomen, die nach J131-Behandlung anaplastisch wurden und rapide tödlich verliefen.

WOOLNER fand 16 derartige Fälle der Umwandlung, schrieb aber nur einen davon der J131-Therapie zu.

Im eigenen Krankengut waren 3 derartige Fälle.

Ob diese Umwandlung auf der Basis der selektiven Zerstörung der differenzierten Karzinomteile beruht, oder ob es sich um eine echte, zelluläre Umwandlung in entdifferenzierte Karzinome handelt, ist unbekannt (55, 84).

8. Allergische Reaktionen gegen Jod

THOMAS und JENKINS fanden in 25 % ihrer Fälle nach J131-Gabe unspezifische Hautreaktionen bis zur schweren Anaphylaxie.

9. Komplikationen nach Zufuhr von Thyreotropin

a) Tumorwachstum und Fortschreiten der Metastasen (8, 10, 11, 55, 64)

b) Induration am Injektionsort, Urticaria, anaphylaktische Reaktionen besonders nach wiederholter Injektion von TSH (4).

SAENGER et al. beobachteten bei 3 von 72 Fällen milde allergische Reaktionen nach Applikation von Thyreotropin.

1, 5, 3 Die externe Strahlentherapie

Indikationen zur externen Strahlentherapie:

1. Einige Autoren empfehlen die präoperative Bestrahlung: STEINER und SALIS-SAMADEN zur Verkleinerung ausgedehnter Tumoren und, um dadurch die Chance für eine radikale oder möglichst radikale Operation zu erhöhen. Nach ZUPPINGER ist die Vorbestrahlung wegen der größeren Strahlensensibilität bei Sarkomen und entdifferenzierten Tumoren indiziert. BORST empfiehlt sie bei follikulären Malignomen. Nach PARHOFER und KARNBAUM ist der Vorteil der Vorbestrahlung in der Devitalisierung der Karzinomzellen und der Ver-ringerung der Metastasierung zu suchen. Zum Winkel empfiehlt sie zur Ver-ringerung der Implantationsgefahr.
2. Die postoperative Nachbestrahlung wird von WELTI grundsätzlich vorgenom-men, weil sie "das Operationsfeld reinige, die Entwicklung von Karzinomzel-len verhindere, die durch die Operation verschleppt wurden und außerdem die Lymphknoten zerstöre, die zwar intraoperativ keine Veränderung zeigten, aber trotzdem schon vom Karzinom befallen waren". Nach BORST sollen alle Maligno-me nachbestrahlt werden, die keine Radiojodspeicherung aufweisen. REDON und DUPAS empfehlen grundsätzlich bei allen entdifferenzierten Karzi-nom eine Nachbestrahlung.
Beim Hürthlezellkarzinom empfiehlt ZUPPINGER die Behandlung mit schnellen Elektronen, da Telekobalt und Linearbeschleunigung hier wirkungslos seien; die Nachbestrahlung nimmt er auch bei Struma Langhans vor.
3. Grundsätzlich erfolgt eine Bestrahlung, wenn die Metastasen nach Injektion von Thyreotropin keine Radiojodspeicherung erkennen lassen oder/und wenn der Tumor inoperabel ist (6, 26, 30, 51, 64, 94, 102).
4. Die Palliativbestrahlung soll zur Beseitigung von Schmerzen in den Metastasen, von Dyspnoe und Dysphagnie vorgenommen werden (30, 84).
5. Kontraindiziert ist die externe Strahlentherapie bei der Infiltration von Trachea und Ösophagus, da die Gefahr der Nekrose und damit Lebensgefahr besteht (26). Nach CRILE ist sie bei differenzierten Karzinomen ebenfalls geradezu kontra-indiziert, da die Gefahr der Umwandlung in anaplastische Formen bestehe. WOOLNER berichtete über drei derartige Fälle.

Nach REDON und DUPAS sind papilläre und papillär-follikuläre Karzinome der Schilddrüse erheblich strahlenresistent.

Die Strahlenbehandlung der Struma maligna wurde früher mit 200 - 250 kV Röntgenstrahlen durchgeführt, die jedoch durch die Verwendung von schnellen Elektronen, ultraharten Röntgenstrahlen und radioaktiven Isotopen verdrängt wurde. Die Telecurietherapie wurde bereits 1910 von WERNER im Czerny-Krankenhaus in Heidelberg eingeführt, aber für eine wirksame Fernbestrahlung waren zu geringe Aktivitäten vorhanden (SCHNEPPER). Von den künstlich radioaktiven Isotopen werden heute nur noch Kobalt-60, Caesium-137 und Iridium-192 für die Teletherapie verwendet. Alle anderen radioaktiven Isotope sind wegen zu kurzer Halbwertszeit, zu geringer spezifischer Aktivität, zu kleiner Quantenenergie der Gammastrahlung oder zu hohen Kosten ungeeignet (72).

Nach totaler Thyreoidektomie läßt sich die Bestrahlung des Schilddrüsenbereichs optimal mit schnellen Elektronen durchführen. Schnelle Elektronen haben im Körper eine von ihrer Energie abhängige Eindringtiefe. Da die Energie steuerbar ist, kann man bei oberflächlich gelegenen Krankheitsherden eine gleichmäßige Bestrahlung unter weitgehender Schonung des tiefer gelegenen gesunden Gewebes erreichen. (zum Winkel) Aus diesem Grunde haben BECKER und Mitarbeiter erstmals die Bestrahlung mit schnellen Elektronen nicht nur postoperativ, sondern auch bei Primärtumoren oder regionären Metastasen mit begrenzter Tiefenausdehnung mit Erfolg angewandt (Zitat nach 102)

Die Einführung der Telekobaltgeräte (1951 in Saskatoon) bedeutete für die externe Strahlentherapie einen wesentlichen Fortschritt. Tumoren mit fraglicher Jodspeicherung sind sofort mit Telekobalt zu behandeln. Ausgedehnte oder in die Tiefe gelegene Krankheitsprozesse, Fernmetastasen und rasch wachsende Neoplasmen, die einen akuten lebensbedrohenden Zustand herbeiführen, sollten sofort mit dieser leistungsfähigen Bestrahlungsart angegangen werden. Mit Telekobalt können ausreichend hohe Tumordosen erreicht werden (55, 102).

Die Vorteile der Hochvolttherapie gegenüber der konventionellen 200 kV-Röntgenstrahlung:

1. Hautschonung (55, 72, 102)

Durch die Verlagerung des Dosismaximums unter die Haut wird diese weitgehend geschont. Die beim Eindringen der Photonen in das Körpergewebe entstehenden

Sekundärelektronen sind wegen der hohen Energie der Hochvoltstrahlung gerichtet und dringen infolge ihrer hohen Ausgangsenergie 4 - 5 mm in Richtung der direkten Strahlung in das Gewebe ein, so daß die in der Haut entstehenden Sekundärelektronen erst 1/2 cm unter der Hautoberfläche absorbiert werden. Bei den 200 kV-Röntgenstrahlen ist die Photonenenergie und damit auch die Reichweite der entstehenden Sekundärelektronen gering. Wegen dieser geringen Ausgangsenergie werden sie nach allen Seiten gestreut und an der Stelle ihrer Entstehung absorbiert. Die auftretenden Hautreaktionen (Radiodermatitis exsudativa, kutane und subkutane Ödeme und Nahtdehiszenzen) zwingen in nicht wenigen Fällen zu einer Unterbrechung der Strahlenbehandlung, wodurch die Applikation einer zur Tumorzerstörung notwendigen Herddosis unmöglich gemacht wird (72).

2. Schonung des gesunden Gewebes und damit bessere Verträglichkeit der Bestrahlung (55, 72, 102).

Die energiereichere Gamma-Strahlung ergibt bei gleicher Herdraumdosis eine geringere Volumendosis, da die Sekundärstrahlung wenig von der Richtung der Primärstrahlung abweicht und das neben dem Strahlenkegel gelegene gesunde Gewebe infolge der geringen Streustrahlung nur wenig belastet wird. Bei der konventionellen Bestrahlung dagegen entsteht um den Tumor herum ein diffus begrenztes Feld; dadurch ergibt sich eine hohe Strahlenbelastung des Tumorbettes. Die außerhalb des Tumors applizierte Dosis ist eine der Hauptursachen für das Entstehen des "Strahlenkaters". Diese unangenehme Allgemeinerscheinungen entfallen bei der Radiokobalttherapie oder haben, wenn sie auftreten, einen milderen Verlauf (Zitat nach 72).

3. Vermeidung von Knochen- und Knorpelradionekrosen (72, 102)

Während bei der konventionellen Röntgenstrahlung die Knochenabsorption 2 1/2 mal so groß ist wie die der Weichteile, wird die Massenabsorption des Knochengewebes bei Quantenenergien oberhalb 1 MeV gleich der Massenabsorption in Muskel- und Fettgewebe. Es können daher hinter Knochen gelegene Tumoren mit hoher Dosis unter Vermeidung von Nekrosen und pathologischen Frakturen bestrahlt werden (72),

4. Gewinn an relativer Tiefendosis (55, 72)

In 10 cm Gewebetiefe wird eine relative Tiefendosis von 50 % und mehr gegenüber 30 % bei der konventionellen Röntgenstrahlung erreicht. Die erhöhte relative Tiefendosis steigt mit zunehmender Feldgröße und größerem Quellen-Hautabstand an. Die Verhältnisse bei der Pendelbestrahlung sind wegen der geringen Streuung der Hochvoltbestrahlung noch besser (72).

Die Bestrahlung der malignen Schilddrüsentumoren mit Telekobalt ist besonders indiziert, weil nach WALTHER einer der kaudalen Lymphstämme gelegentlich zwischen den beiden Thymuslappen zu den oberen mediastinalen Lymphknoten verläuft; das Mediastinum kann also frühzeitig von der lymphogenen Metastasierung betroffen sein. Mit der Telekobaltbestrahlung können die Mediastinalen Ausläufer der Schilddrüse besser erfaßt werden (Zitat nach 52).

Da die Hochvoltbestrahlung erst seit relativ kurzer Zeit durchgeführt wird, findet man noch relativ wenige Angaben darüber in der Literatur. Das erste Kobalt-60-Teletherapiegerät in Europa wurde 1951 in Trento in Betrieb genommen, der erste Linearbeschleuniger 1951 in London und 1955 wurde in Oak Ridge die erste Caesium-137-Einheit von 1540 Ci aufgestellt. Das einzige Gerät, das mit Iridium-192 arbeitet, steht in Cambridge (England) seit 1950. Die Halbwertszeit des Iridium-192 beträgt nur 94 Tage, daher hat sich seine Anwendung nicht durchgesetzt (Zitat nach 72).

Einige Autoren haben über wesentlich bessere Ergebnisse mit der Hochvolttherapie im Vergleich zur Röntgentherapie berichtet (30, 55, 64, 72, 102, 104).

SCHNEPPER warnte jedoch vor der unkritischen Anwendung der Kobalt-Therapie:

" Die fehlenden oder geringen Hautreaktionen haben bis vor wenigen Jahren zu Überdosierung verleitet, wie im Schrifttum immer wieder mitgeteilt wird. Es kommt in solchen Fällen zu schweren Schleimhautreizungen an inneren Organen ohne äußere Hautreizung. Auch über Hautindurationen wurde in der letzten Zeit vermehrt berichtet. Zu hohe Strahlendosen, ungenügende Fraktionierung, ungünstige Felderwahl, Vorbelastung durch Röntgenbestrahlung, trophisch-nervale Störungen von Haut und Unterhaut, sowie erhebliche individuelle Schwankungen der Unterhautempfindlichkeit sind die Ursache für diese Hautindurationen, die sich 6 - 7 Monate nach Bestrahlungsende entwickeln; sie haben jedoch Rückbildungstendenz. Durch ausreichende Fraktionierung mit Einzeldosen nicht über 200 - 300 Röntgen können sie weitgehend vermieden werden.

Allgemein wird ausgesagt, daß die Strahlendosen bei der Kobalttherapie um 10 - 30 % erhöht werden müssen, um die gleichen biologischen und therapeutischen Effekte wie mit der Röntgenstrahlung zu erzielen. Es handelt sich dabei um nicht experimentell untermauerte Rückschlüsse von der Betatrontherapie, die nur bedingt auf die Kobalttherapie übertragbar sind. Die Dosiserhöhung kann zu überdosierung und damit zu Früh- und Spätschäden wie Unterhautinduration, Darmperforation, Blasenschädigung, Lungenfibrosen und dergleichen führen" (Zitat nach 72),

1, 5, 4 Die Hormontherapie

1934 beobachtete DUNHILL den Rückgang eines Schilddrüsenkarzinoms nach Behandlung mit Thyreoidea sicca. Dieser Beobachtung wurde wenig Aufmerksamkeit geschenkt, bis BALME 1954 einen Fall von Struma maligna veröffentlichte, der ebenfalls nach Hormonbehandlung eine Besserung zeigte. CRILE und THOMAS teilten einige Jahre später ebenfalls erfolgreiche Behandlungen mit Thyreoidea sicca mit (Zitat nach 64).

Die hormonale Abhängigkeit des Schilddrüsenkarzinoms im Tierexperiment ist seit vielen Jahren durch übereinstimmende Versuche bekannt. Bei der Ratte kann jede quantitative und qualitative Veränderung des Schilddrüsengewebes nach längerer Zeit durch die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Schilddrüsenhormon- und Thyreotropinproduktion kanzerogen sein. Beim Menschen ist man von solchen Schlußfolgerungen noch ziemlich weit entfernt (REDON und DUPAS).

Die Überlegungen bei der Hormonbehandlung der Struma maligna gingen davon aus, daß eine euthyreote Stoffwechsellage hergestellt werden soll und bei hormonabhängigen Tumoren eine Bremsung der Hypophyse erzielt werden soll. Bei Tumoren, die die Fähigkeit behalten haben, auf eine veränderte Thyreotropinausschüttung anzusprechen, soll eine Inaktivitätsatrophie erfolgen (54).

Über die Wirkung des Schilddrüsenhormons berichteten THOMAS und JENKINS: "Der Trijodthyroningabe folgte ein Abfall des endogenen Thyroxins in hypothyreote Bereiche (PBI 1 - 2 Gamma %). Die Radiojodaufnahme konnte bei allen Patienten außer einem auf unter 5 % der verabreichten J131-Dosis gedrückt werden. Zellhöhe und Cytoplasmamenge der Zellen nahmen ab. Eine Zunahme der proteolytischen Aktivität wurde sogar noch mehrere Jahre nach der TSH-Suppression festgestellt. Die Kolloidbildung wurde

anscheinend gehemmt" (Zitat nach 54, ohne Angabe der Untersuchungsmethode). Ursprünglich wurden nur die differenzierten Karzinome der Thyreoidea mit Hormon behandelt, heute wenden jedoch die meisten Therapeuten routinemäßig bei allen Schilddrüsenmalignomen Trijodthyronin oder Thyroxin in individueller Dosierung an (6, 7, 8, 10, 30, 33, 46, 54, 64, 88).

CRILE und THOMAS wenden die Hormontherapie in hohen Dosen sogar als einzige Tumorthherapie bei den differenzierten Formen an. Sie vertreten die Ansicht, daß diese Patienten ständig unter Überdosierung stehen müßten, damit eine Sekretion von TSH vermieden werde, die einen Entwicklungsschub des Karzinoms und der Metastasen hervorrufe. Sie betrachten bei den papillären Karzinomen die Radiojodbehandlung und die externe Strahlentherapie als überflüssig und sogar schädlich und raten zur Beschränkung der chirurgischen Therapie auf ein Minimum.

THOMAS und JENKINS haben 70 Patienten mit Struma maligna nur mit Hormon behandelt. Die Kranken bekamen 55 - 200 Milligramm Trijodthyronin pro die als einzige Therapie bei den inoperablen Fällen und zur Verhinderung von Rezidiven in den operierten Fällen. In einigen Fällen beobachteten sie Regressionen, während andere nicht ansprachen oder mit rapidem plötzlichem Entwicklungsschub antworteten.

CRILE berichtete über 19 Patienten mit Metastasen eines papillären Karzinoms, die mit 0,2 - 0,3 gm (3 - 5 grains; 1 grain entspricht 0,0648 Gramm) von Thyreoidea sicca täglich behandelt wurden. 12 Patienten (11 hatten Lungenmetastasen und ein Patient hatte einen inoperablen Tumor mit Lymphknotenmetastasen) zeigten entweder Regression oder Stabilisierung ihrer Metastasen über 5- 16 Jahre, durchschnittlich 11 Jahre. Bei 7 Patienten beobachtete er kein Ansprechen auf die Hormontherapie oder andere danach vorgenommene Behandlungen. Bei Patienten unter 40 Jahren waren die Ergebnisse wesentlich besser. CRILE teilte ferner mit, daß bei keinem der 12 erfolgreich behandelten Patienten eine andere Tumorthherapie vorgenommen worden sei. Seitdem seine Patienten mit papillären Karzinomen systematisch volle Substitutionsdosen erhielten, stelle er fest, daß das Auftreten, der Lymphknotenrezidive um die Hälfte abgenommen habe.

RAWSON schrieb ebenfalls, daß er bei differenzierten Tumoren nach alleiniger Hormongabe ein völliges Verschwinden von Metastasen gesehen habe.

PABST, HEINZE, FREY und HÖR berichteten über Erfolge der Hormontherapie auch bei entdifferenzierten Tumoren: " Im wesentlichen dürfte es sich dabei um einen Stoffwechseleffekt des Schilddrüsenhormons bei malignen Tumoren handeln. Aus der experi-

mentellen Pathologie ist bekannt, daß das Angehen eines Transplantats durch die Ausschaltung des zugehörigen Hauptorgans begünstigt wird. Diese experimentelle Erfahrung könnte man zwangslos auf die Metastasierung übertragen. Ob es sich dabei um Steuerungsvorgänge übergeordneter Organe handelt oder um eine Regelung, die unabhängig vom Steuerungsorgan abläuft, bleibt offen" (Zitat nach 54).

Nach CRILE konnten die meisten papillären Karzinome und einige eingekapselte angioinvasive Karzinome, medulläre Tumoren und differenzierte Formen durch Behandlung mit *Thyreoidea sicca* in Schach gehalten oder sogar zur Regression gebracht werden. Die Hormontherapie wird meist bis zur Toleranzgrenze dosiert (20, 43, 30, 54, 55, 82, 88).

PABST, HEINZE, FREY und HÖR geben durchschnittlich 1 Gamma Trijodthyronin pro Kilogramm Körpergewicht.

HALNAN verabreicht täglich durchschnittlich 0,3 Milligramm (0,2 - 0,5 Milligramm) Thyroxin, was etwa 120 Gamma Trijodthyronin entspricht. Nach HALNAN ist Thyroxin geeignet für die Hormontherapie der *Struma maligna*, da es nicht über den Tag verteilt werden muß wie Trijodthyronin. Vor einem Radiojodtest oder vor Radiojodbehandlung wird die Substitution 4 Wochen vorher unterbrochen und bis 2 Wochen vor der J131-Gabe durch Trijodthyronin ersetzt. Nach HALNAN und TATA und POCHIN wirkt Trijodthyronin schneller und sein Effekt verschwindet auch schneller als der des Thyroxins. 48 Stunden nach der J131-Applikation kann wieder mit der Substitution fortgefahren werden.

Thomas und JENKINS geben anfangs 2 - 6 grains *Thyreoidea sicca*, später 75 - 200 Gamma L-Trijodthyronin.

ZUPPINGER verabreicht 200 - 300 Gamma Thyroxin und TAYLOR 0,3 - 0,4 Milligramm einer Mischung von 90 % Thyroxin und 10 % Trijodthyronin. Die Kontrolle der Hormontherapie erfolgt unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und durch Überwachung des Serumcholesterins (55, 82).

Nach THOMAS und JENKINS erfolgt die Kontrolle durch Messung der J131-Aufnahme im Tumor, der Aufnahme von J131-markiertem Trijodthyronin in die rote Blutkörperchen oder der Messung der endogenen Hormonproduktion durch Bestimmung des PBI oder BEI.

Von PFEFFER und Mitarbeitern wurde die Methode der Radiohippurannephrographie angegeben, um die Substitutionstherapie zu kontrollieren. Nach Auswertung von 180 Nephrogrammen von Normalpersonen, Hyperthyreosen und thyreopriven Myxödemern stellten PABST und Mitarbeiter (55) fest, daß diese Methode nicht brauchbar ist. Es konnte nicht einmal zwischen Thyreotoxikose und Myxödem ein signifikanter Unterschied im Nephrogramm festgestellt werden.

1, 5, 5 Behandlung mit Cytostatika

Die Behandlung mit Cytostatika ist wenig befriedigend bei der Struma maligna; Cytostatika können Patienten gegeben werden, die gegen die anderen Behandlungsmethoden resistent sind. Sie sind jedoch selten und nur vorübergehend wirksam (46, 55).

1, 5, 6 Ausschaltung der Hypophyse

Die Ausschaltung der Hypophyse durch Radiogoldseeds oder Hypophysektomie ist theoretisch sehr erfolgsversprechend, da die Produktion des Thyreotropins dadurch verhindert wird. Da es sich aber um einen risikoreichen Eingriff handelt, der erhebliche Konsequenzen auf das gesamte Endokrinium zur Folge hat, wird er nur selten durchgeführt (MARTZ und MEIER; PABST und Mitarbeiter). Nach HALNAN bringt die Ausschaltung der Hypophyse keine Erfolge bei der Behandlung der Struma maligna.

2 ERGEBNISSE

Der zweite Teil umfaßt die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 259 Patienten mit Struma maligna, die in den Jahren 1950 - 1966 im Rieder-Institut der Universität München behandelt wurden.

Tab. 1

Geschlechtsverteilung von 259 Patienten
(75 Männer, 184 Frauen) aufgegliedert
nach der Histologie

	Männer	Frauen	
Metastasierendes Adenom	4	11	6 %
Differenz. Adenokarzinom	11	37	19 %
a) follikulär	2	7	
b) papillär	6	17	
c) tubulär	1	4	
d) trabekulär	-	3	
e) ohne nähere Differenz.	2	6	
Struma Langhans	9	26	13 %
Anaplastisches Karzinom	24	57	31 %
a) solid	14	39	
b) zylinderzellig	2	2	
c) pflasterzellig	3	5	
d) polymorphzellig	5	11	
Karzinom	2	4	2 %
Sarkom	7	14	8 %
Struma maligna	9	19	11 %
ohne Histologie	9	16	10 %

Die Zahl der Männer verhält sich zu der Zahl der Frauen wie 1 zu 2,45; diese Relation bleibt auch nach Aufschlüsselung in die Histologie erhalten; nur in der Gruppe differenziertes Adenokarzinom tritt eine Verschiebung ein, hier beträgt das Verhältnis 1 zu 3,4.

Die differenzierten Karzinome machen 38 % der Gesamtzahl aus, die undifferenzierten Formen 41 %. Die größte Gruppe stellen die anaplastischen Karzinome mit 31 % der Gesamtzahl.

Die Gruppe Struma maligna enthält 28 Patienten mit histologisch einwandfrei nachgewiesener Malignität, wobei jedoch keine nähere histologische Differenzierung erfolgte. Bei 25 Patienten ist die Histologie unbekannt, jedoch ist die Diagnose Struma maligna klinisch eindeutig gesichert.

5 medulläre Karzinome wurden in die Gruppe solides anaplastisches Karzinom eingestuft. An Sonderformen finden sich in der Sarkomgruppe ein Hämangioendotheliom, das nach einigen Autoren nur in Kropfendemiegebieten vorkommt, und eine Parastruma maligna in der Struma maligna-Gruppe.

In 3 Fällen wurden scheinbare Übergänge in bösartigere Formen nach J131-Therapie beobachtet. Bei einer Patientin wurde ein follikuläres Adenokarzinom festgestellt, bei der P.E. eines Rezidivs wurde ein Karzinosarkom gefunden; bei einem Patienten wurde zuerst ein polymorphzelliges Karzinosarkom und bei der Obduktion dann ein Fibrosarkom gefunden. Ein dritter Patient mit metastasierendem Adenom wurde laminektomiert, dabei wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert.

Tab. 2

Die Altersverteilung der 259 Patienten bei Erkrankungsbeginn
aufgegliedert nach der Histologie

	unter 20	21- 30	31- 40	41- 50	51- 60	61- 70	über 70
Metast. Adenom u. differenz. Adenokarzinom	1	5	5	10	24	15	3
Struma Langhans	-	2	4	12	8	7	2
Anaplastisches Karzinom	1	1	6	17	22	23	11
Karzinosarkom u. Sarkom	1	1	5	2	9	5	4
Struma maligna u. Patienten ohne Histolog.	-	2	3	12	9	16	11

Bei den 15 Patienten mit metastasierendem Adenom und bei den 48 Patienten mit differenziertem Adenokarzinom lag der Gipfel in der Altersgruppe 51 bis 60 Jahre; 7 von 15 bzw. 17 von 48 waren bei Erkrankungsbeginn 51 bis 60 Jahre alt. Daher wurden diese beiden Gruppen in Tabelle 2 und Graphik 2 zusammengefaßt. Eine Patientin mit papillärem Adenokarzinom war unter 20 Jahre alt.

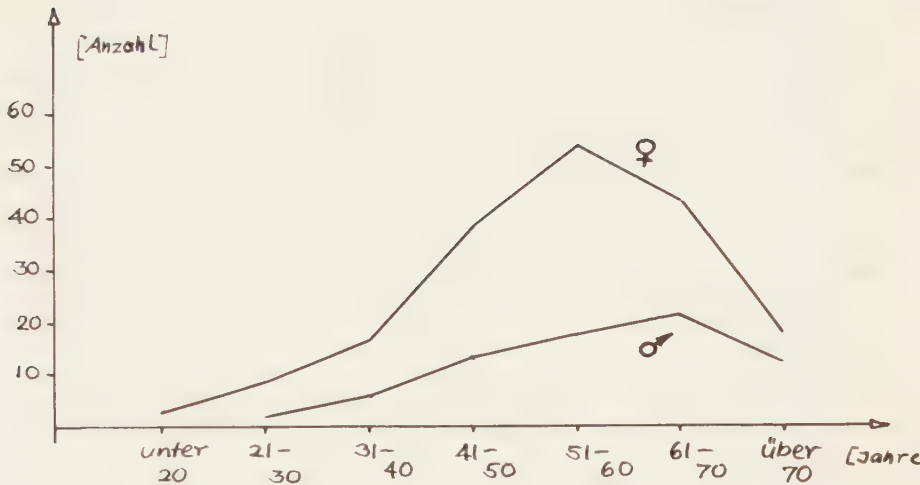
Bei den 35 Patienten mit Struma Langhans lag der höchste Wert in der Altersgruppe 41 bis 50 Jahre (12 Patienten).

Die Patienten mit anaplastischem Karzinom erkrankten am häufigsten im Alter von 61 bis 70 Jahren (23 von 81), fast genauso viele Patienten erkrankten im Alter von 51 bis 60 Jahren (22 von 81). 1 Patientin in dieser Gruppe war unter 20 Jahre alt, als sie erkrankte.

Von 6 Patienten mit Karzinosarkom lag bei 3 das Erkrankungsalter zwischen 51 und 60 Jahren, eine Patientin war erst 19 Jahre alt. Diese Patienten wurden mit den 21 Patienten der Sarkomgruppe in Tabelle 2 zusammengefaßt, da auch in der Sarkomgruppe der Gipfel in der Altersgruppe 51 bis 60 Jahre lag (6 von 21 Patienten).

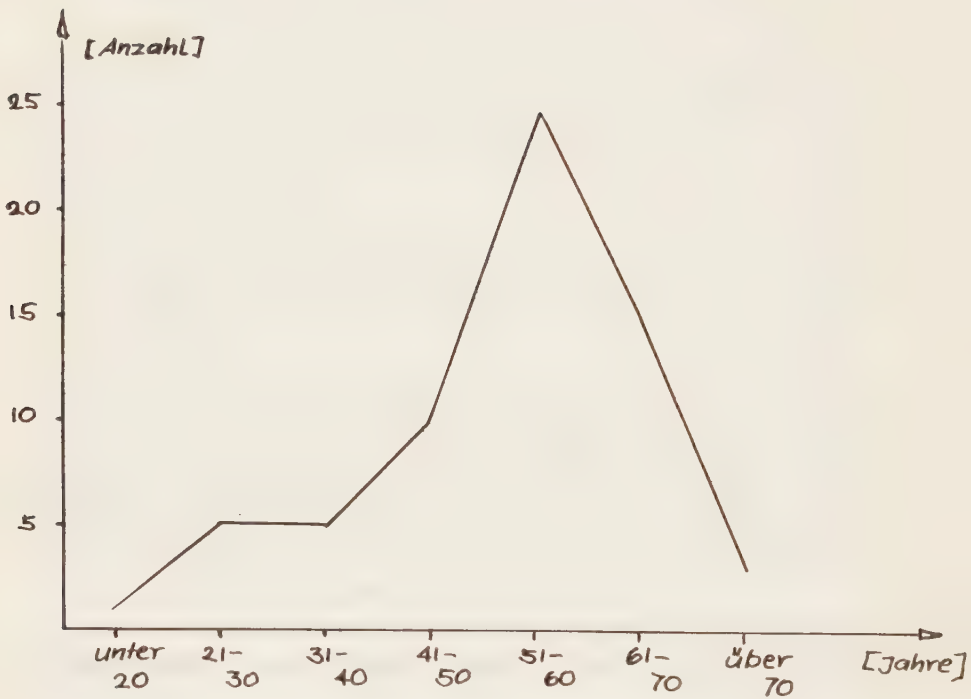
In der Struma-maligna-Gruppe lag ein Gipfel in der Gruppe 61 bis 70 Jahre (9 von 28 Patienten) und ein zweiter in der Gruppe 41 bis 50 Jahre.

Die gleichen Verhältnisse fanden sich in der Gruppe mit unbekannter Histologie, daher wurden auch diese beiden Gruppen in Tabelle 2 zusammengefaßt.

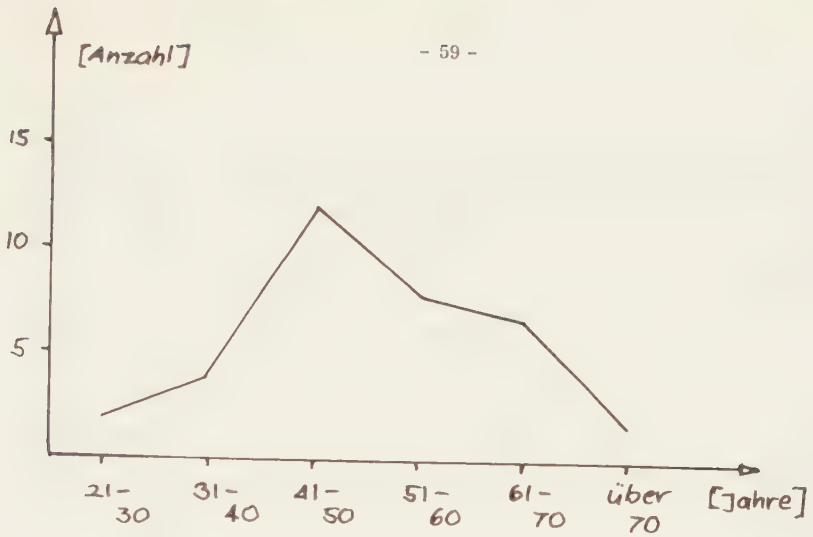


Graphik 1 Altersverteilung von 75 Männern und 184 Frauen bei Erkrankungsbeginn

3 Patientinnen waren zur Zeit der Erkrankung unter 20 Jahre alt, 9 waren 21 bis 30 Jahre alt, 17 waren 31 bis 40 Jahre alt, 39 waren 41 bis 50 Jahre alt; die größte Gruppe stellen mit 54 Frauen die 51 bis 60jährigen, dann folgen die 61 bis 70jährigen mit 44 Patientinnen; 18 Patientinnen waren bei Erkrankungsbeginn über 70 Jahre alt. 2 Patienten waren bei Erkrankungsbeginn 21 bis 30 Jahre alt, 6 waren 31 bis 40 Jahre alt, 14 waren 41 bis 50 Jahre alt, 18 waren 51 bis 60 Jahre alt. Die größte Gruppe stellen die 61 bis 70jährigen mit 22 Patienten; 13 Männer waren über 70 Jahre alt. Insgesamt bilden die 51 bis 60jährigen mit 72 Patienten die größte Gruppe, das sind 28 % aller Patienten.



Graphik 2a Erkrankungsalter von 63 Patienten (histologisch: Metast. Adenom bzw. differenz. Adenokarzinom)



Graphik 2b Erkrankungsalter von 35 Patienten mit Struma Langhans



Graphik 2c Erkrankungsalter von 81 Patienten mit anaplastischem Karzinom

Tab. 3

Überlebensdauer in Jahren von 170 Patienten im Vergleich zur Zeitspanne zwischen Erkrankungsbeginn und Behandlungsbeginn auswärts.

Die Zahl in der Klammer gibt jeweils den Anteil derer an, die am Stichtag (1. 5. 66) noch lebten.

Zeit bis Be- handlungsbeginn	bis 1 Jahr	1- 2	2- 3	3- 4	4- 5	5- 6	6- 7	7- 8	über 8 J.
bis 3 Monate	29 (3)	4 (1)	2	1 (1)	-	2 (1)	1 (1)	1 (1)	-
3 - 6 Monate	18 (2)	11 (3)	3 (2)	2 (1)	3 (2)	1 (1)	-	-	-
6 - 9 Monate	13	3 (2)	3 (1)	3 (2)	-	-	2 (2)	-	1 (1)
9 - 12 Monate	5	4 (2)	3 (1)	-	2 (1)	1 (1)	3 (3)	-	2 (2)
1 - 2 Jahre	10 (4)	2 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (1)	-
mehr als 2 Jahre	6 (1)	3 (2)	4 (1)	3 (1)	4 (3)	2 (2)	2 (1)	1	1 (1)

Tabelle 3 soll zeigen, ob die Zeit zwischen Erkrankungs- und Behandlungsbeginn auswärts in Relation zur Überlebensdauer steht. Dabei ergab sich z. B. , daß von 35 Patienten, die 3 Monate nach Erkrankungsbeginn operiert wurden (in den meisten Fällen entsprach der Behandlungsbeginn auswärts dem Operationstermin), nach 5 Jahren nur noch 4 lebten; 26 Patienten waren bereits vor Ablauf eines Jahres gestorben. Andererseits überlebten in der Gruppe von Patienten, die erst mehr als 2 Jahre nach Auftreten der Erkrankung operiert wurden, 6 von 14 Patienten das 5. Jahr. Die Überlebenszeiten der Patienten, die frühzeitiger behandelt wurden, sind kürzer oder genauso lang wie bei den Patienten, die erst relativ spät auswärts behandelt wurden. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich daraus, daß die rasch wachsenden Schilddrüsenmalignome, die schon sehr bald zu subjektiven Beschwerden und den Patienten zum Arzt führen, die bösartigeren sind. So gehören 68 % der Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate nach Erkrankungsbeginn operiert wurden, zur Gruppe der entdifferenzierten Karzinome (anaplastisches Karzinom, Sarkom und Karzinosarkom).

Tabelle 4 gibt die Überlebensdauer (= Zeit vom Behandlungsbeginn hier bis zum Tod bzw. bis zum Stichtag 1.5.66) in Verhältnis zur Zeitspanne zwischen Erkrankungs- und Behandlungsbeginn im Rieder-Institut an. Hier finden sich analoge Verhältnisse wie in Tabelle 3. Auch die oben angeführten Gründe treffen hier zu.

Tab. 4

Überlebensdauer in Jahren von 241 Patienten im Verhältnis zur Zeitspanne zwischen Erkrankungsbeginn und Behandlungsbeginn im Rieder-Institut.

Die Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an, die am Stichtag (1. 5. 66) noch lebten.

Zeit bis zum Be- handlungsbeginn	bis 1 Jahr	1- 2	2- 3	3- 4	4- 5	5- 6	6- 7	7- 8	über 8 J.
bis 3 Monate	28 (3)	1	1	1 (1)	1 (1)	-	1	1 (1)	-
3 - 6 Monate	37 (5)	10 (3)	3 (1)	2 (1)	-	2 (2)	-	-	-
6 - 9 Monate	22 (3)	5 (1)	2 (2)	1	2 (2)	1 (1)	5 (5)	-	1 (1)
9 - 12 Monate	10	3	2 (2)	4 (1)	2 (1)	1	-	-	2 (2)
1 - 2 Jahre	11 (1)	3 (2)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	4 (2)	4 (3)	1 (1)	1 (1)
mehr als 2 Jahre	18 (5)	10 (6)	11 (3)	6 (2)	7 (3)	2 (2)	3 (2)	1	2 (2)

Tab. 5

Überlebensdauer in Jahren und Altersverteilung von 259 Patienten -die Zahl in der Klammer gibt jeweils den Anteil derer an, die am Stichtag (1. 5. 66) noch lebten.

bei Erkrankungs- beginn	bis 1 Jahr	1- 2	2- 3	3- 4	4- 5	5- 6	6- 7	7- 8	über 8 J.
unter 20 Jahre	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	2 (2)
21 - 30 Jahre	-	4 (1)	3 (3)	1	1 (1)	-	2 (2)	-	-
31 - 40 Jahre	6	4 (3)	-	1	3 (2)	2 (2)	4 (4)	1 (1)	2 (2)
41 - 50 Jahre	21	8 (5)	8 (2)	3 (1)	4 (4)	4 (3)	2 (1)	1	2 (2)
51 - 60 Jahre	39 (7)	9 (2)	5 (3)	5 (3)	5 (2)	1	6 (4)	2 (2)	-
61 - 70 Jahre	41 (4)	6 (1)	5 (1)	8 (5)	3 (2)	2 (1)	1	-	-
über 70 Jahre	24 (6)	3	2 (1)	-	-	1 (1)	1	-	-

Tabelle 5 zeigt die Überlebensdauer (= Zeit vom Behandlungsbeginn im Rieder-Institut bis zum Tode bzw. bis zum Stichtag 1. 5. 66) im Vergleich zum Erkrankungsalter. Die Zahl in der Klammer gibt zur besseren Übersicht jeweils die Anzahl derer an, die am Stichtag 1. 5. 66 noch lebten.

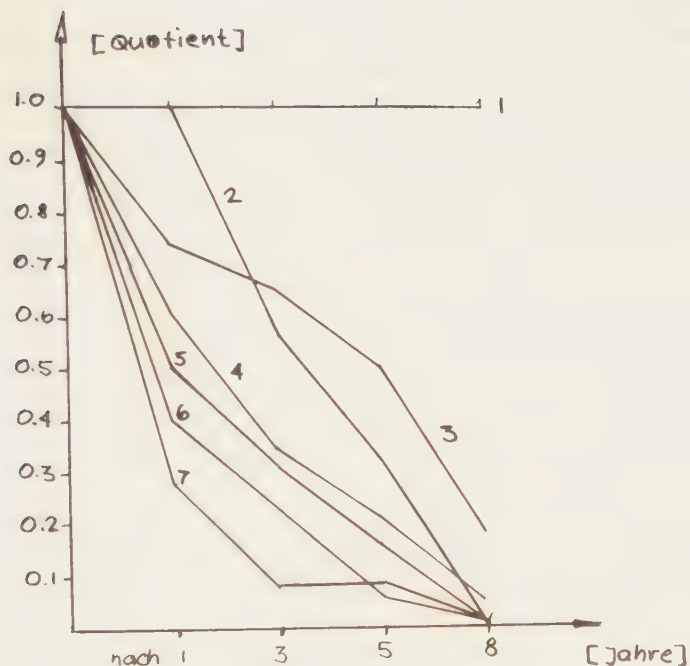
In der Gruppe 51 bis 60 Jahren wurden 7 Patienten am Stichtag weniger als 1 Jahr beobachtet, in der Gruppe 61 bis 70 Jahre 4 Patienten und in der Gruppe über 70 Jahre 6 Patienten.

Nach 1 Jahr Beobachtungsdauer erkennt man eindeutig, daß von den jüngeren Patienten (unter 40 Jahre) noch ein erheblich höherer Prozentsatz lebt.

3 Jahre nach Behandlungsbeginn zeigt sich die gleiche Tendenz.

Nach 5 Jahren lebten von 26 Patienten, die zum Beginn ihrer Erkrankung unter 40 Jahre alt waren, noch 13 = 50 %, während von den Patienten über 40 Jahre nur 23 von 173 = 13 % das 5. Jahr überlebten.

Nach 8 Jahren lebten von 17 Patienten unter 40 Jahren zu Erkrankungsbeginn noch 4, während nur 2 von 161 Patienten über 40 das 8. Jahr überlebten (siehe auch Graphik 3 und 4).



Graphik 3 entspricht Tabelle 5. Um die Ergebnisse der einzelnen Gruppen besser vergleichen zu können, wurde in den beiden Graphiken jeweils der Quotient gebildet aus der Anzahl der Patienten, die zu dem auf der Abszisse angegebenen Zeitpunkt noch lebten, un der Gesamtzahl aller Patienten, die über den gleichen Zeitraum beobachtet werden konnten. Der Quotient wurde auf der Ordinate aufgetragen; wird sein Wert Null, so bedeutet dies, daß zu diesem Zeitpunkt alle Patienten tot waren bzw. über einen kürzeren Zeitraum beobachtet werden konnten. Der Wert 1 bedeutet, daß alle Patienten der Gruppe am Stichtag noch lebten. Ebenso wurde in den Graphiken 5 - 20 verfahren.

Kurve 1 in Graphik 3 = Patienten unter 20 Jahren zum Erkrankungsbeginn

Kurve 2 in Graphik 3 = Patienten von 21 bis 30 Jahren

Kurve 3 in Graphik 3 = Patienten von 31 bis 40 Jahren

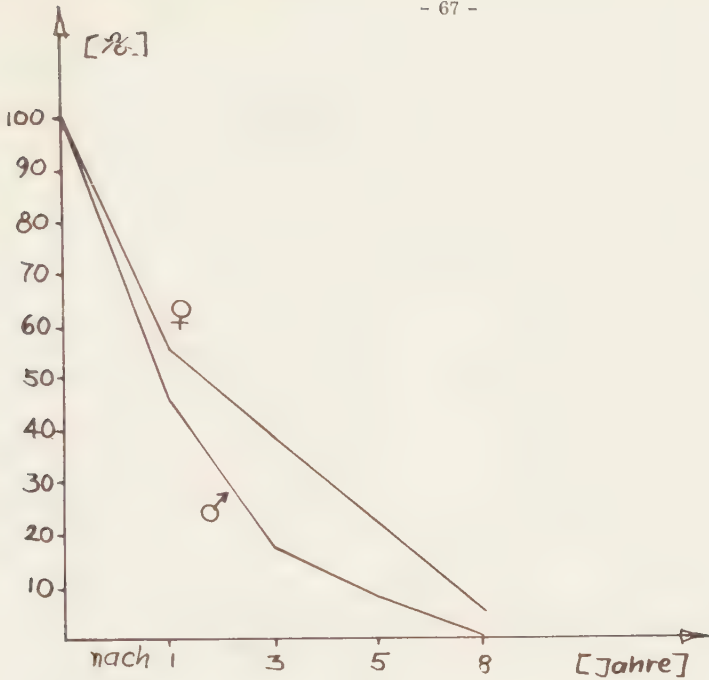
Kurve 4 in Graphik 3 = Patienten von 41 bis 50 Jahren

Kurve 5 in Graphik 3 = Patienten von 51 bis 60 Jahren

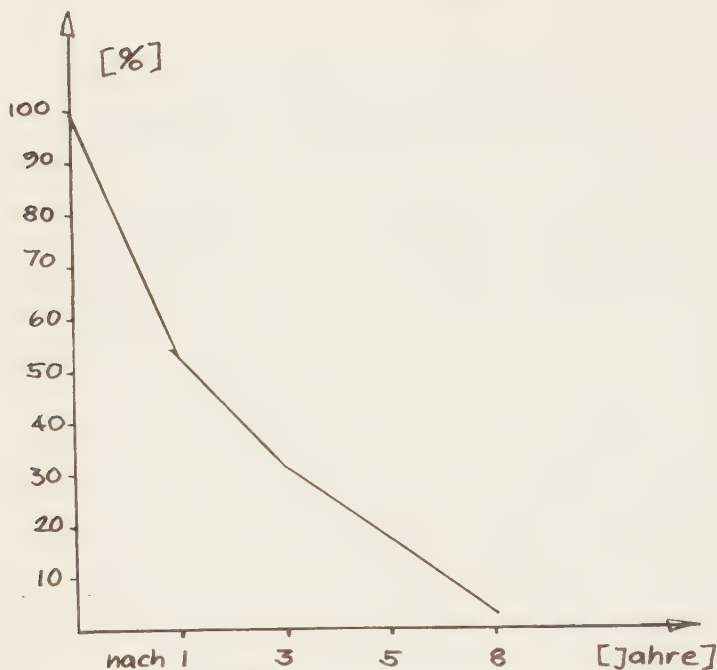
Kurve 6 in Graphik 3 = Patienten von 61 bis 70 Jahren

Kurve 7 in Graphik 3 = Patienten über 70 Jahre

Aus Graphik 3 und 4 und Tabelle 5 ergibt sich, daß die Prognose für die jüngeren Patienten eindeutig besser ist. Von den 37 Patienten, die bis 40 Jahre alt waren, lebten am Stichtag noch 24; von den 222 Patienten über 40 Jahre lebten dagegen nur noch 63 von 222 ($= 28\%$).



Graphik 4 zeigt die Überlebenszeiten von 75 Männern und 184 Frauen mit Struma maligna. Die Ergebnisse bei den Frauen waren erheblich besser als bei den Männern. Am Stichtag 1. 5. 66 lebten 17 der 75 Männer und 70 der 184 Frauen. Ein Jahr nach Behandlungsbeginn im Rieder-Institut lebten noch 46 % der Männer und 56 % der Frauen (33 von 72 Männern und 95 von 170 Frauen). Drei Jahre nach dem Beginn der Behandlung lebten 17 % der Männer und 39 % der Frauen (11 von 65 Männern und 60 von 155 Frauen). Das 5. Jahr nach Behandlungsbeginn überlebten 8 % der Männer (5 von 62) und 23 % der Frauen (31 von 137). Und nach 8 Jahren waren 58 der Männer verstorben, während bei 17 der Beginn der Behandlung weniger als 8 Jahre zurücklag; von den Frauen überlebten das 8. Jahr 6 von 120 (= 5 %), während bei 64 lebenden Frauen vor weniger als 8 Jahren mit der Behandlung begonnen wurde.



Graphik 5 gibt die Überlebenszeiten von 242 Patienten an, bei 17 Patienten lag der Behandlungsbeginn weniger als 1 Jahr zurück. 128 der 242 Patienten überlebten das erste Jahr (= 53 %); von 220 Patienten (39 werden weniger als 3 Jahre beobachtet) überlebten 71 das dritte Jahr (= 32 %). Von 199 Patienten (60 werden weniger als 5 Jahre verfolgt) überschritten 36 die 5-Jahres-Grenze (= 18 %) und 6 Patienten von 178 (81 sind seit weniger als 8 Jahren unter Kontrolle) lebten noch 8 Jahre nach Behandlungsbeginn im Rieder-Institut (= 3,4 %).

Als Todesursache wurde bei 86 Patienten der Tumor angegeben (28 davon waren Männer), in 6 Fällen eine andere Todesursache und bei 80 Patienten war die Todesursache nicht zu erfahren.

Allgemein ergab sich, daß nach Überleben des ersten Jahres die Prognose relativ gut war, denn 114 der 172 verstorbenen Patienten starb vor Ablauf des ersten Jahres, das sind 66 %. Im Intervall zwischen 1. und 3. Jahr nach Behandlungsbeginn im Rieder-Institut starben 35 Patienten (= 21 %) der 172, 14 (8 %) starben im Zeitraum zwischen dem 3. und dem 5. Jahr und 9 (5 %) starben vor Beendigung des 8. Jahres.

Tab. 6

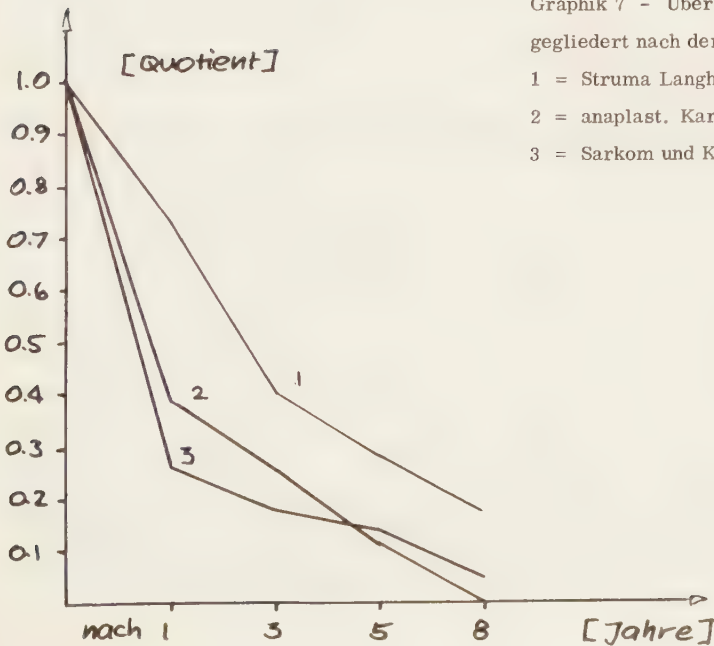
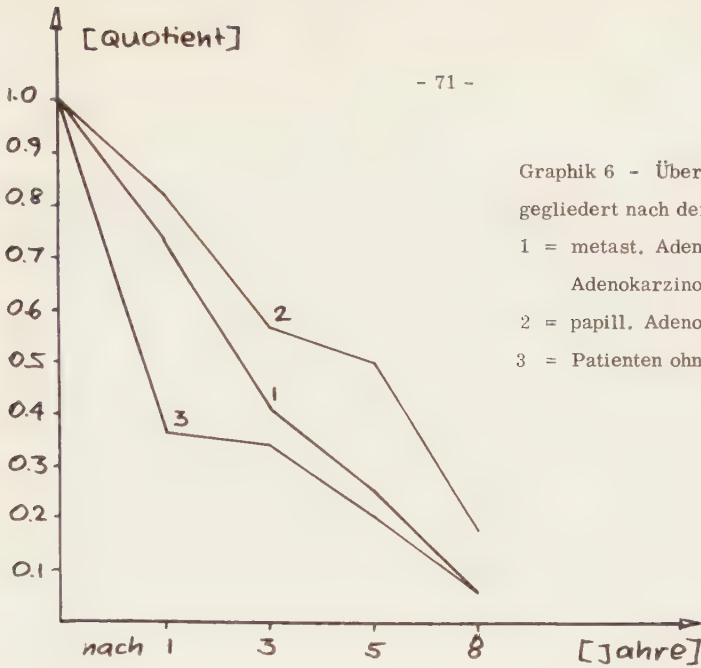
Überlebensdauer in Jahren für 172 verstorbene Patienten aufgegliedert nach der Histologie

	bis 1	1- 2	2- 3	3- 4	4- 5	5- 6	6- 7	7- 8	üb. 8	
Metast. Adenom u. differenz. Adenokarzinom	15	6	6	3	-	1	-	1	-	19%
Struma Langhans	9	6	4	1	-	1	2	-	-	13%
Anaplasisches Karzinom	48	4	1	2	1	1	-	-	-	33%
Karzinom u. Sarkom	17	1	-	-	1	-	-	-	-	11%
Struma maligna u. Patienten ohne Histologie	25	5	2	3	3	-	3	-	-	24%
										100%

Tabelle 6 gibt die Überlebenszeiten von 172 Patienten an, die vor dem Stichtag 1.5.66 verstorben waren, im Vergleich mit der Histologie.

Als Überlebensdauer wurde der Zeitraum zwischen dem Behandlungsbeginn im Rieder-Institut und dem Eintritt des Todes bezeichnet. Die Prozentzahlen geben den Anteil der histologischen Gruppen an der Gesamtzahl der 172 Patienten an.

Die Gruppen metastasierendes Adenom und differenziertes Adenokarzinom wurden der Übersichtlichkeit halber und wegen der zu kleinen Zahl zusammengefaßt, ebenso die Gruppen Karzinom und Sarkom, sowie die Gruppen Struma maligna und Patienten mit unbekannter Histologie. Ebenso wurde in den Tabellen 7, 9, 10 und 11 verfahren. Tabelle 7 gibt die Überlebenszeiten von 87 Patienten an, die am Stichtag noch lebten, aufgegliedert nach der Histologie. Die Prozentzahlen geben den Anteil der histologischen Gruppen an der Gesamtzahl der 87 Patienten an.



Graphik 6 und 7 fassen Tabelle 6 und 7 zusammen. Sie zeigen die Überlebenszeiten von 242 Patienten, aufgegliedert nach der Histologie, ein, drei, fünf und acht Jahre, nachdem mit ihrer Behandlung im Rieder-Institut begonnen wurde. 17 Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da mit ihrer Behandlung vor weniger als einem Jahr begonnen wurde, sie aber am Stichtag 1. 5. 66 noch lebten.

Kurve 1 in Graphik 6 entspricht den Überlebenszeiten von 55 Patienten mit metastasierendem Adenom und differenziertem Adenokarzinom. 40 der 55 Patienten haben das erste Jahr überlebt; nach 3 Jahren lebten noch 19 von 46 Kranken, während 17 Patienten seit weniger als 3 Jahren beobachtet wurden. 10 von 40 Patienten lebten länger als 5 Jahre nach Behandlungsbeginn und 2 von 34 haben das 8. Jahr überlebt. Es handelt sich dabei um zwei Patientinnen mit papillärem Adenokarzinom. Die eine war bei Erkrankungsbeginn 18 Jahre alt; das Karzinom hatte in beide Lungenunter- und -mittelfelder Metastasen gesetzt, die J131 aufnahmen. Nach 450 Millicurie J131 waren die Metastasen röntgenologisch nicht mehr feststellbar. Die Patientin wurde mit Thybon behandelt und lebt jetzt im 10. Jahr seit Behandlungsbeginn. 4 lokale Rezidive waren operativ entfernt worden. Die andere Patientin war mit 46 Jahren erkrankt; sie wurde nach 1 Jahr partiell strumektomiert und mehrere befallene Lymphknoten wurden exstirpiert. Die Patientin wurde mit 200 kV-Röntgenstrahlen mit einer Gesamtdosis von 5500 R/HD nachbestrahlt und mit Hormon behandelt. Sie lebte rezidivfrei im 13. Jahr (am Stichtag).

Kurve 2 in Graphik 6 entspricht den Überlebenszeiten von 22 Patienten mit papillärem Karzinom, das für sich betrachtet die beste Prognose unter allen histologischen Gruppen hat. Nach 1 Jahr lebten noch 18 von 22 Patienten, nach 3 Jahren 11 von 19, nach 5 Jahren 8 von 16 und nach 8 Jahren 2 von 12 Patienten. 11 weitere Patienten lebten am Stichtag, ihr Behandlungsbeginn lag jedoch weniger als 8 Jahre zurück.

Kurve 3 in Graphik 6 zeigt die Überlebenszeiten von 24 Patienten mit unbekannter Histologie. Deren Prognose ist fast so schlecht wie die von Patienten mit undifferenziertem Karzinom, da es sich meist um inoperable Fälle handelt, die zur Palliativbehandlung überwiesen wurden. Nach einem Jahr lebten noch 9 von 24 Patienten, nach 3 Jahren 8 von 23; das fünfte Jahr überlebten 4 von 19 Patienten und das achte Jahr 1 Kranke von 17. Diese Patientin war drei Mal strumektomiert worden, das erste Mal mit 20 Jahren. Nach der 3. Operation wurde eine Nachbestrahlung vorgenommen. Sie wurde mit 100 Millicurie J131 und Thybon behandelt. Das histologische Ergebnis war nicht zu erfahren.

Sie lebte am Stichtag rezidivfrei im 9. Jahr seit Behandlungsbeginn hier.

Die Struma Langhans hat wie das papilläre Adenokarzinom eine relativ gute Prognose. Kurve 1 in Graphik 7 gibt die Überlebenszeiten der 34 Patienten mit Struma Langhans an. 1 Patienten ist noch kein ganzes Jahr in Behandlung. Nach 1 Jahr lebten noch 25 von 34 Patienten, nach 3 Jahren 13 von 32; das 5. Jahr überlebten 8 von 28 und 2 von 25 Patienten lebten länger als 8 Jahre (außerdem lebten 10 Patienten, die aber erst weniger als 8 Jahre beobachtet werden). Die eine Patientin war mit 28 Jahren zum ersten Mal strumektomiert worden, 12 Jahre später wurde bei einer 2. Operation eine Struma Langhans diagnostiziert und subtotal reseziert. Die Patientin wurde mit 260 Millicurie J131 und Hormon behandelt und lebt jetzt rezidivfrei im 9. Jahr. Die zweite Patientin, die das 8. Jahr nach Behandlungsbeginn überlebte, war mit 19 Jahren zum ersten Mal strumektomiert worden, mit 40 Jahren zum 2. Mal, und bei der 3. Operation wurde eine Struma Langhans subtotal entfernt. Die Patientin hatte beidseits regionäre Lymphknotenmetastasen und wurde mit 3 Bestrahlungsserien behandelt: Mit 6000 R/HD konv., 4000 R/HD mit dem Kobalt-60-Teletherapiegerät und mit 6900 R/HD mit dem Betatron. Ferner bekam sie insgesamt 615 Millicurie J131 und Schilddrüsenhormon; bei der letzten Nachuntersuchung wurden Lungenmetastasen ohne J131-Speicherung gefunden.

Kurve 2 in Graphik 7 entspricht den Überlebenszeiten von 79 Patienten mit anaplastischem Karzinom; das erste Jahr überlebten 31 von 79, das dritte Jahr 19 von 72, das fünfte Jahr 7 von 63. Bis jetzt überlebte kein Patient dieser Gruppe das achte Jahr. Am Stichtag lebten insgesamt 24 Patienten, sind aber seit weniger als 8 Jahren unter Kontrolle.

Kurve 3 in Graphik 7 zeigt die Überlebenszeiten von 23 Patienten mit Karzinosarkom oder Sarkom. 6 von 23 überlebten das 1. Jahr; nach 3 Jahren lebten noch 4 von 22, nach 5 Jahren 3 von 22 und nach 8 Jahren 1 von 20 Patienten. Diese Patientin war bei Erkrankungsbeginn 19 Jahre alt. Ein Zungengrundtumor einer Struma maligna mit karzinomatösen und sarkomatösen Partien wurde entfernt, als sie 23 Jahre alt war, und mit 3800 R/HD konventionell nachbestrahlt. Sie lebte rezidivfrei im 10. Jahr. Die differenzierten Tumoren (metastas. Adenom, diff. Adenokarzinom und die Struma Langhans) haben zusammengefaßt eine bessere Prognose als die undifferenzierten Tumoren. Nach 1 Jahr lebten in der Gruppe der differenzierten Malignome 65 von 89 Patienten (73 %), gegenüber 37 von 102 (36 %) bei den undifferenzierten Ge-

schwülsten; das dritte Jahr überlebten 32 von 78 (41 %) gegenüber 23 von 94 (24 %); nach 5 Jahren lebten in der ersten Gruppe noch 18 von 68 (26 %) gegenüber 10 von 85 (11 %). Das 8. Jahr überlebten 4 von 59 Patienten mit differenzierten und eine von 77 Patienten mit entdifferenzierten Tumoren.

Tab. 8

Stadienverteilung bei Behandlungsbeginn (Internationale Stadieneinteilung Kopenhagen 1953) von 202 Patienten aufgegliedert nach der Überlebensdauer in Jahren

	bis 1	1- 2	2- 3	3- 4	4- 5	5- 6	6- 7	7- 8	über 8
T 1 N a	3	2	-	3	3	3	1	-	-
T 1 N b	-	-	-	-	1	-	-	-	1
T 1 N c	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T 1 M	2	2	-	-	-	-	-	-	1
T 2 N a	13	3	3	1	2	1	1	-	1
T 2 N b	4	-	4	-	1	1	2	1	-
T 2 N c	6	-	1	-	-	-	-	-	1
T 2 M	16	4	3	3	1	1	2	-	-
T 3 N a	9	2	1	-	-	-	3	1	-
T 3 N b	6	2	-	1	1	1	1	-	-
T 3 N c	2	-	-	1	-	-	-	-	-
T 3 M	26	5	6	4	2	-	1	-	-
T 4 N a	6	1	-	-	-	-	-	-	-
T 4 N b	1	1	-	-	-	-	-	-	-
T 4 N c	1	2	1	-	1	-	-	-	-
T 4 M	15	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 8 zeigt die Stadienverteilung von 202 Patienten, deren Stadien bei Behandlungsbeginn bekannt waren, aufgegliedert nach der Überlebenszeit in Jahren. Es wurde die allgemeine Stadieneinteilung von Kopenhagen 1953 verwendet: Stadium T1 = Tumor streng auf den Entstehungsort begrenzt und relativ klein. Stadium T2 = Tumor auf den Entstehungsort begrenzt, aber ziemlich groß oder den Entstehungsort bereits überschreitend. T3 = Tumor, die Nachbargewebe weit infiltrierend. Na = Lymphknoten nicht tastbar. Nb = Bewegliche Lymphknoten. Nc = Fixierte Lymphknoten. M = Fernmetastasen.

Die Tabelle gibt keine Auskunft darüber, wieviele der Patienten zum jeweils angegebenen Zeitpunkt noch lebten.

Stadium T1 Na : Von 15 Patienten leben 11; 3 Patienten starben im 1. Jahr und einer im 2. Jahr nach Behandlungsbeginn im Rieder-Institut. Es handelte sich bei diesen 4 Patienten um ein solides, ein medulläres, ein kleinzelliges Karzinom und ein papilläres Adenokarzinom, bei 2 dieser Patienten traten später Metastasen auf.

Stadium T1 Nb : Von 2 Patienten lebt einer im 5. und einer im 12. Jahr.

Stadium T1 M : Von 5 Patienten leben noch 4, einer im 10. Jahr; ein Patient starb im 2. Jahr bei multiplen Metastasierungen, histologisch Struma maligna. Alle Metastasen nahmen J131 auf, insgesamt wurden 625 Millicurie verabreicht.

Stadium T2 Na : Von 25 Patienten leben noch 18, davon eine im 9. Jahr. 7 Patienten starben im 1. Jahr. Ein Patient mit alveolärem Karzinom bei dem später Lungenmetastasen auftraten; ein Patient mit Struma Langhans, Metastasen in Lymphknoten, linker Lunge und Einbruch in die Trachea; ein Patient mit polymorphzelligem Karzinom (Todesursache Schilddrüsenkrebs); ein Patient mit Adenokarzinom, Todesursache Struma maligna; eine Patientin mit follikulärem Adenokarzinom, nach 210 Millicurie J131 partielle Strumektomie, histologisch Fibrosarkom (Tod durch Einbruch in die Trachea) eine Patientin mit medullärem Karzinom starb vor Beendigung der externen Strahlentherapie; eine Patientin mit solidem Karzinom, bei der Obduktion wurden Metastasen in Lunge, Leber und Sella turcica gefunden.

Stadium T2 Nb : Von 13 Patienten leben noch 3; 4 Patienten starben im 1. Jahr (histologisch: polymorphzelliges Sarkom, Carcinoma solidum, kleinzelliges anaplastisches Karzinom und entdifferenziertes Karzinom). 4 Patienten starben im 3. Jahr (histologisch: papilläres Adenokarzinom, später Lungenmetastasen, trabekuläres Adenokarzinom, papilläres Adenokarzinom und proliferierende Struma maligna starb an

Metastasierung ins Rückenmark). 1 Patientin starb im 5. Jahr (Karzinom) und eine Patientin starb im 8. Jahr (papilläres Adenokarzinom, 65jährige Frau).

Stadium T2 Nc : Von 8 Patienten leben noch 4, davon 1 im 9. Jahr; 4 starben im 1. Jahr (histologisch: 2 Fälle von solidem Karzinom und ein Fall von Struma Langhans; bei allen 3 Patienten traten später Lungenmetastasen auf- und 1 Patientin mit Sarkom).

Stadium T2 M : Von 30 Patienten leben noch 8, 13 starben im 1. Jahr, 1 im 2. Jahr, 3 im 3. Jahr, 2 im 4. Jahr und je ein Patient im 5. und 7. Jahr.

Stadium T3 Na : Von 16 Patienten lebten am Stichtag noch 4; 9 Patienten starben im 1. Jahr, einer im 3. und zwei im 7. Jahr.

Stadium T3 Nb : Von 12 Patienten leben noch 2; 6 Kranke starben im 1. Jahr, 2 im 2. Jahr und je ein Patient im 4. und im 6. Jahr.

Stadium T3 Nc : Von 3 Patienten starben zwei im ersten und einer im vierten Jahr.

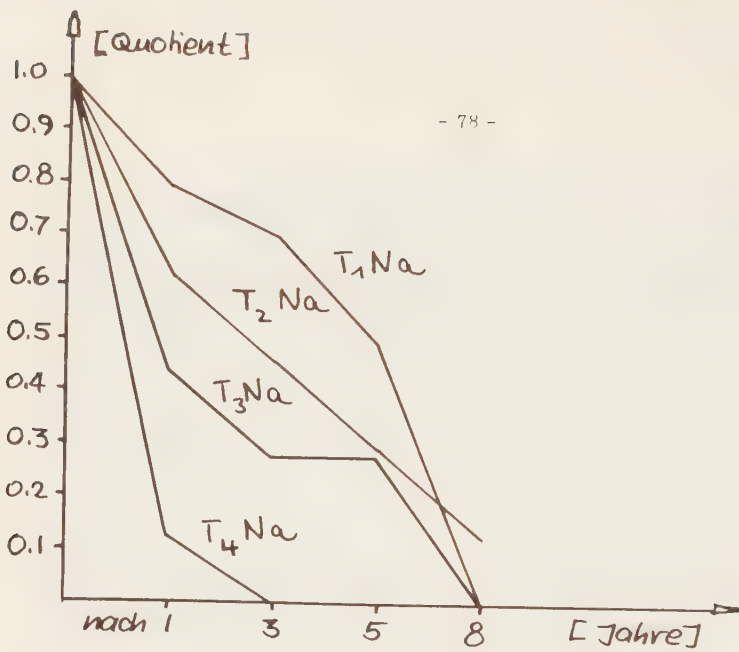
Stadium T3 M : Von 44 Patienten lebten am Stichtag noch 8; 25 Kranke starben im 1. Jahr, 4 im 2. Jahr, je 2 Kranke starben im 3., 4. und 5. Jahr und 1 im 7. Jahr.

Stadium T4 Na : Von den 7 Patienten starben 6 im ersten Jahr, der siebente im 2. Jahr.

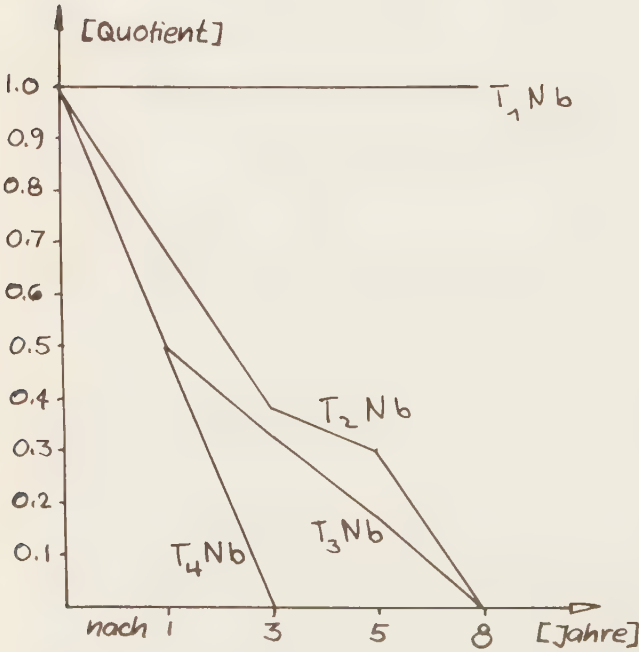
Stadium T4 Nb : Von den zwei Patienten starb einer im 1. und einer im 2. Jahr.

Stadium T4 Nc : Von den 5 Patienten starb einer im ersten, zwei im zweiten Jahr und je einer im 3. und im 5. Jahr.

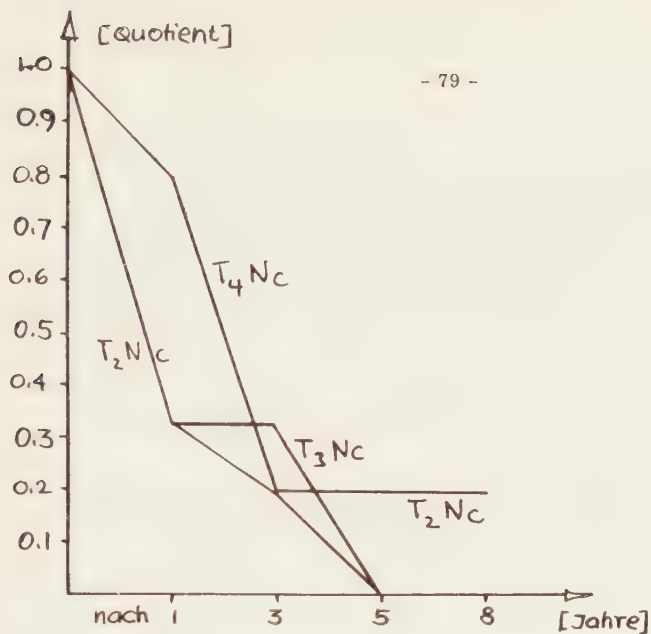
Stadium T4 M : Alle 15 Patienten starben im ersten Jahr.



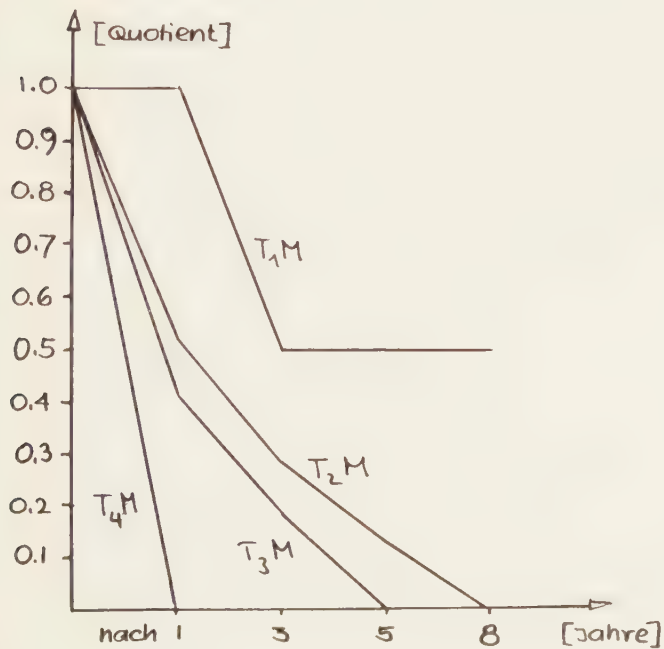
Graphik 8



Graphik 9



Graphik 10



Graphik 11

Aus den Graphiken 8 bis 11 ergibt sich eindeutig eine Abnahme der Überlebenszeiten mit fortgeschrittenerem Stadium.

In Graphik 8 zeigt sich nur nach 8 Jahren ein höherer Prozentsatz an Lebenden im Stadium T2 Na als in Stadium T1 Na; das liegt vermutlich an der zu kleinen Zahl.

In Gruppe T1 Na leben 11 der 15 Patienten erst weniger als 8 Jahre nach Behandlungsbeginn.

In Graphik 9 hat Stadium T1 Nb die besten Ergebnisse, die aber nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden können, da nur 2 Patienten in diese Gruppe gehören; je ein Patient lebten im 5. und im 12. Jahr.

In Graphik 10 sind die Zahlen zu klein, um sie sinnvoll vergleichen zu können; jedenfalls sind die Ergebnisse schlechter als in den entsprechenden Nb-Stadien.

Eindeutig sind wieder die besseren Prognosen der früheren Stadien in Graphik 11.

Tab. 9

138 Patienten (53 %) hatten bereits vor Behandlungsbeginn hier Metastasen. In den meisten Fällen wurden Metastasen gleichzeitig an verschiedenen Lokalisationen festgestellt.

121 Patienten (47 %) waren vor Behandlungsbeginn hier metastasenfrei.

	J131 speich.	region. Lymphk.	Lunge	Skelet	sonstige
Metast. Adenom u. differenz. Adenokarzinom	ja	2	7	8	2
	nein	15	8	8	1
Struma Langhans	ja	3	2	3	1
	nein	5	6	2	-
Anaplastisches Karzinom	ja	3	3	3	1
	nein	17	12	1	4
Karzinom u. Sarkom	ja	1	2	-	1
	nein	7	5	2	3
Struma maligna u. Patienten ohne Histologie	ja	-	6	6	-
	nein	5	12	4	5

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Lokalisation der Metastasen, die bereits vor Behandlungsbeginn im Rieder-Institut festgestellt wurden. Die Metastasierung erfolgte in den meisten Fällen in verschiedenen Organsystemen gleichzeitig.

138 Patienten (53 %) hatten bereits vor Behandlungsbeginn im Rieder-Institut Metastasen. Insgesamt betrug die Anzahl der Fälle, in denen die Metastasen J131 aufnahmen, 38 von 138 (28 %). Bei 100 Patienten nahmen die Metastasen kein J131 auf (72 %).

Die Metastasen der 15 Fälle von metastasierendem Adenom speicherten bei 7 Patienten J131.

Die Metastasenhäufigkeit in der Gruppe differenziertes Adenokarzinom betrug 25 von 48 Fällen; 6mal wurde J131-Aufnahme festgestellt.

In der Gruppe Struma Langhans hatten 18 der 35 Patienten Metastasen, 8 davon nahmen J131 auf.

5 der 81 Patienten mit anaplastischem Karzinom hatten speichernde Metastasen, während bei 30 Patienten keine J131-Speicherung erfolgte.

In der Karzinosarkom-Sarkom-Gruppe wurden bei 15 von 27 Patienten Metastasen festgestellt, in 2 Fällen erfolgte J131-Aufnahme in den Metastasen.

Die Gruppe Struma maligna zeigte in 6 von 15 Fällen mit Metastasen J131-Speicherung (insgesamt 28 Patienten), während in der Gruppe mit unbekannter Histologie (von 25 Fällen insgesamt) bei 15 Patienten Metastasen auftraten, davon speicherten 4 J131.

Die oben genannten Zahlen stimmen nicht mit der Tabelle überein, da deren Zahlen auf die Lokalisation der Metastasen bezogen sind. In den meisten Fällen war jedoch Metastasierung in verschiedene Organsysteme gleichzeitig erfolgt.

Am häufigsten traten Metastasierung in die regionalen Lymphknoten und in die Lunge auf.

Insgesamt speicherten 32 % der Metastasen J131, am häufigsten wurden J131-speichernde Metastasen in der Gruppe Struma Langhans gefunden (40 %) in der Karzinosarkom-Sarkom-Gruppe nahmen 19 % der Metastasen J131 auf.

Tab. 10

Überlebensdauer in Jahren von 138 Patienten (53 %), die vor Behandlungsbeginn hier bereits Metastasen hatten, aufgegliedert nach der Histologie.

Die Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an, die am Stichtag noch lebten.

	J131 speich.	bis 1	1- 3	3- 5	über 5	
Metast. Adenom u. differenz. Adenokarzinom	ja	5 (3)	4 (3)	2 (1)	2 (2)	9 %
	nein	10 (2)	8 (1)	4 (2)	5 (3)	20 %
Struma Langhans	ja	1	6	-	1	6 %
	nein	5	2 (1)	2 (1)	1	7 %
Anaplastisches Karzinom	ja	4	1 (1)	-	-	4 %
	nein	22	3 (1)	4 (2)	1 (1)	22 %
Karzinom u. Sarkom	ja	2	-	-	-	1 %
	nein	10 (1)	1	1	1 (1)	9 %
Struma maligna u. Patienten ohne Histologie	ja	5	2 (1)	3 (1)	-	7 %
	nein	14 (2)	4 (1)	-	2 (2)	15 %
						100 %

In der Gruppe metastasierendes Adenom und differenziertes Adenokarzinom ergab sich für die Patienten mit J131-speichernden Metastasen keine wesentlich bessere Prognose. Ein Jahr nach Behandlungsbeginn lebten von 10 Patienten mit speichernden Metastasen noch 8, nach 3 Jahren 4 von 7, nach 5 Jahren 2 von 6 (7 Patienten sind seit weniger als 5 Jahren in Behandlung). Bei den Patienten mit nicht speichernden Metastasen lebten nach einem Jahr noch 17 von 25, nach 3 Jahren 9 von 24 und nach 5 Jahren 5 von 22.

In der Gruppe Struma Langhans lebten nach einem Jahr noch 7 von 8 Patienten mit speichernden Metastasen, nach 3 Jahren noch ein Patient, der länger als 5 Jahre lebte. Bei den Patienten mit nicht speichernden Metastasen waren die Ergebnisse schlechter; nach einem Jahr lebten noch 5 von 10 Patienten, nach 3 Jahren 3 von 9 und nach 5 Jahren 1 von 8.

In der Gruppe anaplastisches Karzinom hat nur ein Patient mit speichernden Metastasen das erste Jahr überlebt, während von 30 Patienten mit Metastasen, die keine J131-Aufnahme zeigten, immerhin 8 das erste Jahr überlebten. Nach 3 Jahren lebten noch 5 von 29 und nach 5 Jahren einer von 27 Patienten.

Beide Patienten der Sarkomgruppe, deren Metastasen J131-Speicherung aufwiesen, waren vor Ablauf eines Jahres tot. Von 13 Patienten mit nicht speichernden Metastasen steht einer erst seit wenigen Monaten in Behandlung, 9 starben vor dem Ende des ersten Jahres. Zwei Patienten überlebten das dritte und einer das fünfte Jahr.

In der letzten Gruppe leben noch 2 von 10 Patienten mit speichernden Metastasen, einer im 2. und einer im 4. Jahr, und 5 von 20 Patienten mit nicht speichernden Metastasen, 2 im ersten, 1 im 2. und 2 im 7. Jahr.

Die Prozentzahlen in Tabelle 10 verdeutlichen das Verhältnis der speichernden zu den nicht speichernden Metastasen bezogen auf die Histologie. 100 % entsprechen dabei der Gesamtzahl der Patienten, die vor Behandlungsbeginn im Rieder-Institut Metastasen hatten (138). Zur besseren Beurteilung der tatsächlichen Überlebenszeiten wurde jeweils der Anzahl der Patienten, die am Stichtag 1. 5. 66 noch lebten, in Klammern hinter die Gesamtzahl gesetzt.

Tab. 11

Überlebensdauer in Jahren von 121 Patienten (47 %); sie waren metasta-
senfrei, als mit ihrer Behandlung im Rieder-Institut begonnen wurde. Die
Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an, die am Stichtag (1. 5. 66)
noch lebten.

Histologie	bis 1	1-3	3-5	über 5	
differenziertes Adenokarzinom	8 (3)	9 (5)	3 (2)	3 (3)	19 %
Struma Langhans	4 (1)	4 (1)	3 (3)	6 (4)	14 %
anaplastisches Karzinom	24 (2)	8 (5)	8 (7)	6 (6)	38 %
Karzinom und Sarkom	9 (3)	1 (1)	-	2 (2)	10 %
Struma maligna und Patienten mit unbekannt. Histologie	8	4 (1)	5 (2)	6 (3)	19 %
					100 %

In der Gruppe differenziertes Adenokarzinom lebten nach einem Jahr noch 15 von 20 Patienten, während drei erst weniger als ein Jahr beobachtet werden. Nach 3 Jahren lebten noch 6 von 15 und nach 5 Jahren 3 von 13. Insgesamt lebten am Stichtag 13 von 23 Patienten.

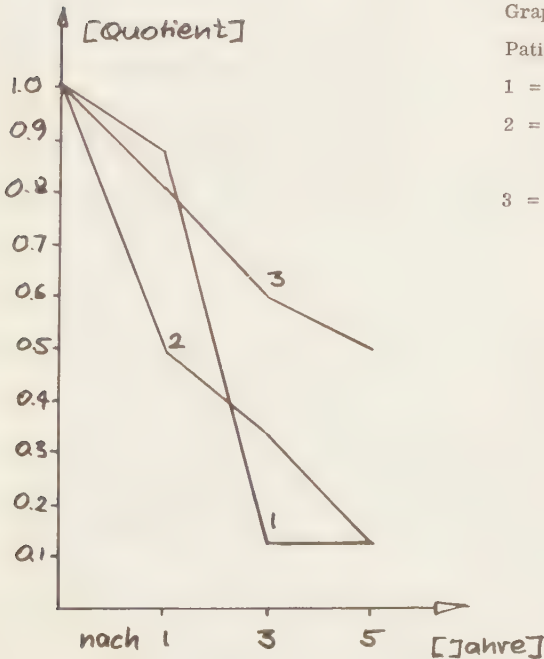
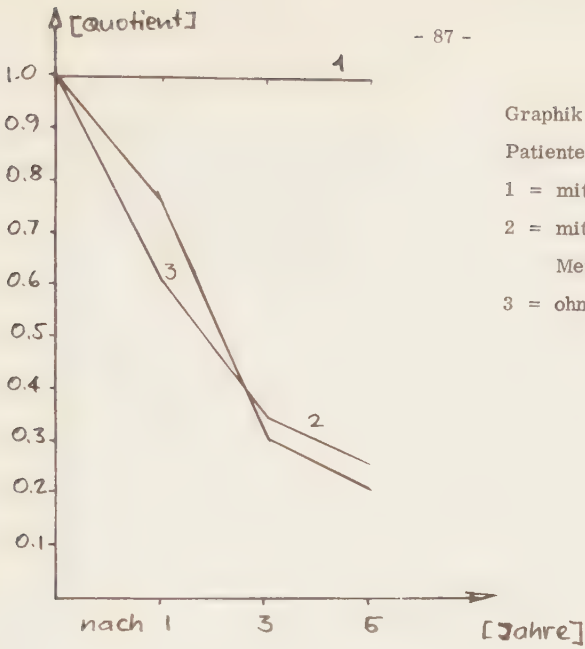
Von den Patienten mit Struma Langhans lebten nach einem Jahr noch 13 von 16, nach 3 Jahren 9 von 15 und nach 5 Jahren 6 von 12. Insgesamt lebten am Stichtag noch 9 von 17 Patienten.

In der Gruppe anaplastisches Karzinom waren nach einem Jahr 22 von 44 Patienten gestorben, nach 3 Jahren lebten noch 14 von 39 und nach 5 Jahren 6 von 32. Insgesamt lebten am Stichtag noch 20 von 46 Patienten.

Von den 12 Patienten mit Karzinosarkom bzw. Sarkom sind 3 weniger als 1 Jahr in Behandlung, 3 von 9 haben das erste Jahr überlebt und zwei lebten länger als 5 Jahre. Insgesamt lebten am Stichtag 6 von 12 Patienten.

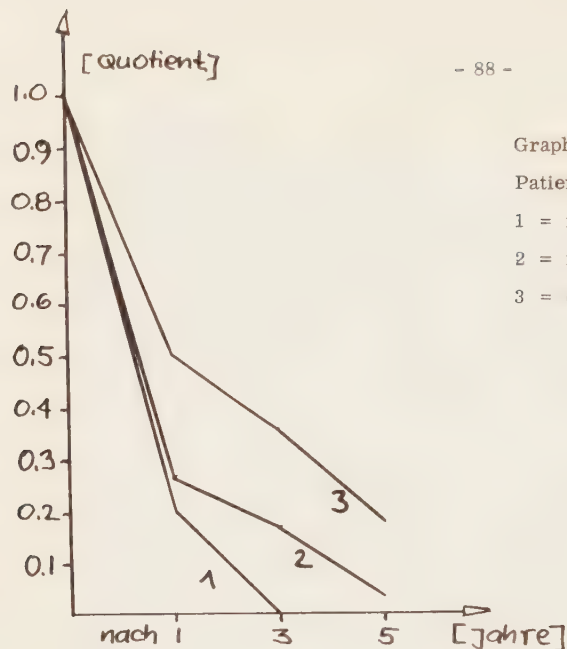
In der letzten Gruppe (Struma maligna und Patienten mit unbekannter Histologie) waren nach einem Jahr noch 15 von 23 am Leben, nach 3 Jahren 11 von 22 und nach 5 Jahren 6 von 20. Insgesamt lebten am Stichtag 6 von 23 Patienten, die bei Behandlungsbeginn metastasenfrei waren.

Die Prozentzahlen in Tabelle 11 zeigen den prozentualen Anteil der histologischen Gruppe an der Gesamtzahl der 121 Patienten, die metastasenfrei waren, als mit ihrer Behandlung im Rieder-Institut begonnen wurde.



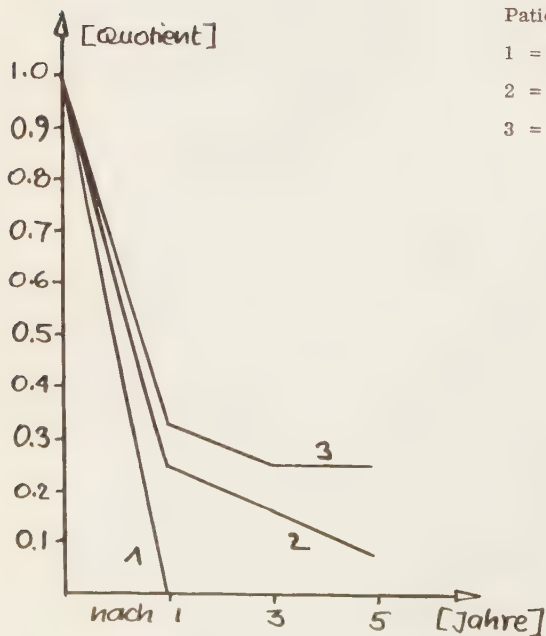
Graphik 14 Überlebenszeiten der Patienten mit anaplastischem Karzinom

- 1 = mit jodspeich. Metastasen
- 2 = mit nichtspeich. Metastasen
- 3 = ohne Metastasen



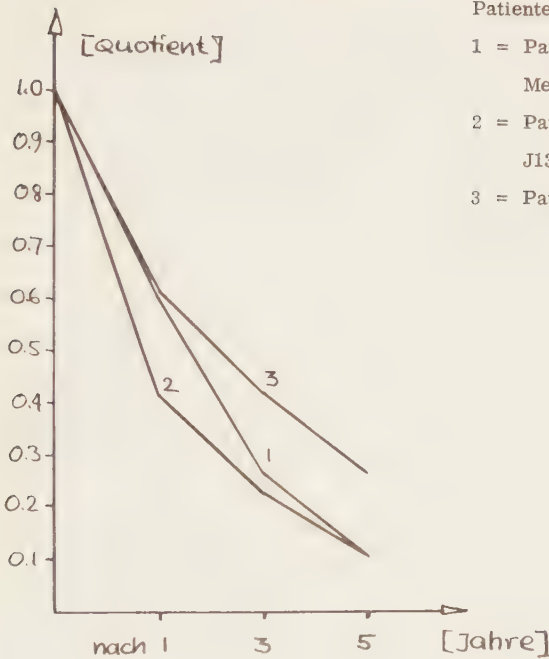
Graphik 15 Überlebenszeiten der Patienten mit Sarkom und Karzinosarkom

- 1 = mit jodspeichern. Metastasen
- 2 = mit nichtspeichernden Metastasen
- 3 = ohne Metastasen



Graphik 16 Überlebenszeiten aller Patienten

- 1 = Patienten mit jodspeichernden Metastasen
- 2 = Patienten, deren Metastasen nicht J131 speicherten
- 3 = Patienten ohne Metastasen



In den Graphiken 12 bis 16 sind Tabelle 10 und 11 zusammengefaßt.

Wie daraus hervorgeht, war in diesem Krankengut die Prognose am besten für Patienten, die zu Behandlungsbeginn metastasenfrei waren. Patienten, deren Metastasen J131 speicherten, hatten eine etwas bessere Prognose als die, deren Metastasen kein Jod aufnahmen.

In Graphik 12 sind die Überlebenszeiten der Patienten mit differenziertem Adenokarzinom verglichen. Kurve 1 entspricht in allen 6 Graphiken den Überlebenszeiten der Patienten, die bei Behandlungsbeginn metastasenfrei waren; Kurve 2 entspricht den Überlebenszeiten der Patienten mit J131-speichernden Metastasen bei Behandlungsbeginn und Kurve 3 entspricht den Überlebenszeiten der Patienten, deren Metastasen keine J131-Aufnahme aufwiesen. In der Gruppe differenziertes Adenokarzinom hatten bei Behandlungsbeginn 4 Patienten speichernde, 21 nicht speichernde und 23 keine

Metastasen. Die beste Prognose ergab sich für die Patienten mit speichernden Metastasen, allerdings handelt es sich nur um 4 Patienten, von denen einer im ersten, einer im zweiten und zwei im sechsten Jahr lebt. Von den Patienten mit nicht speichernden Metastasen lebten nach 5 Jahren noch 5 von 19 und von denen, die keine Metastasen hatten, noch 3 von 14.

Von den Patienten mit Struma Langhans hatte die Gruppe ohne Metastasen die besten Ergebnisse. Nach 5 Jahren lebten noch 6 von 12 Patienten. In den beiden anderen Gruppen lebten nach 5 Jahren noch jeweils einer von acht Patienten, wie Graphik 13 zeigt.

Graphik 14 und 15 für anaplastisches Karzinom und Sarkom zeigten etwa gleiche Tendenz. Die besten Ergebnisse zeigten sich für die Patienten ohne Metastasen, in der Karzinomgruppe lebten nach 5 Jahren noch 6 von 32 Patienten, in der Sarkomgruppe noch 2 von 8. In beiden Gruppen ist die Zahl der Patienten mit speichernden Metastasen sehr klein (5 bzw. 2 siehe Tabelle 10) und kann daher nicht zum Vergleich herangezogen werden.

In Graphik 16 sind sämtliche Patienten zusammengefaßt. Insgesamt ergibt sich, daß die Patienten, deren Metastasen Jod speichern, eine etwas bessere Chance - auf kurze Zeit gesehen - haben. Von 112 Patienten ohne Metastasen zu Behandlungsbeginn lebten nach einem Jahr noch 68, nach 3 Jahren 42 von 99 und nach 5 Jahren 23 von 85. Insgesamt lebten am Stichtag noch 54 von 121 Patienten.

Von den Patienten mit speichernden Metastasen lebten nach einem Jahr noch 21 von 35, nach 3 Jahren 8 von 30 und nach 5 Jahren 3 von 28 Patienten. Insgesamt lebten am Stichtag noch 12 von 38.

Von den Patienten, deren Metastasen kein J131 aufnahmen, lebten nach einem Jahr noch 39 von 95 (5 werden weniger als 1 Jahr behandelt), nach 3 Jahren 21 von 91 und nach 5 Jahren 10 von 86. Insgesamt lebten am Stichtag 21 von 100 Patienten.

Tab. 12

138 Patienten (53 %) hatten vor Behandlungsbeginn im Rieder-Institut bereits Metastasen. Die Nachuntersuchung nach erster Therapie (externe Bestrahlung bzw. J131) brachte folgende Ergebnisse.

	J131 speichernd	
	ja	nein
Metastasenfrei	-	3
Metastasen unverändert	17	28
Metastasen vergrößert	6	35
Metastasen zurückgegangen	11	30
Metastasen speicherten weniger J131	1	-
Metastasen speicherten J131 nicht mehr	2	-
Metastasen speicherten erst jetzt J131	-	1
vor Therapie gestorben	1	3

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der ersten Therapie (J131-Gabe bzw. externe Bestrahlung) bei 138 Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn Metastasen hatten. Die Tabelle ist unterteilt in speichernde und nicht speichernde Metastasen.

Von den 100 Patienten, deren Metastasen kein J131 speicherten, waren 3 nach externer Bestrahlung metastasenfrei; es hatte sich um regionäre Lymphknotenmetastasen gehandelt.

17 der 38 Fälle mit Metastasen, die J131 speicherten, blieben unverändert und 28 der 100 Fälle, bei denen die Metastasen kein Jod aufnahmen; ein wesentlich besseres Ergebnis in der Gruppe, deren Metastasen J131 speicherten, ergab sich ebenfalls beim Vergleich der Zunahme der Metastasen; bei 6 der 38 Fälle mit speichernden Metastasen nahmen diese an Größe zu, dagegen trat in 35 von 100 Fällen mit nichtspeichernden Metastasen eine Größenzunahme der Tochtergeschwülste auf.

In der ersten Gruppe zeigten sich bei 11 von 38 Metastasenfällen regressive Veränderungen und bei 30 der 100 Fälle, die keine Jodspeicherung aufwiesen.

Bei einem Patienten speicherten nach J131-Therapie die Metastasen weniger Radiojod und bei zwei Patienten konnte keine Jodaufnahme mehr festgestellt werden. Bei einem Patienten konnte durch TSH-Injektionen und Radioelimination der Restschilddrüse J131-Aufnahme in den Metastasen erzielt werden. 4 Patienten starben, bevor sie mit J131 bzw. externer Strahlentherapie behandelt werden konnten.

Tab. 13

Bei 85 Patienten traten nach der ersten Behandlung neue Metastasen auf. 41 davon hatten vor Behandlung keine Metastasen (erste Spalte), 20 hatten vorher speichernde Metastasen (zweite Spalte), 24 hatten vorher Metastasen, die nicht speicherten (dritte Spalte).

Von den neuen Metastasen traten 13 in den regionalen Lymphknoten auf, 33 in der Lunge, 30 im Skelet und 20 an anderen Lokalisationen. In einigen Fällen handelte es sich um multiple Metastasierungen.

	vorher ohne Met.	vorher J131 ja	speich. nein
Auftreten von neuen Metastasen	41	20	24
a) von speichernden	3	14	4
1) vor Ablauf 1 Jahres	1	11	3
2) nach 1-2 Jahren	1	2	1
3) nach mehr als 2 Jahren	1	1	-
b) von nicht speichernden	33	5	15
1) vor Ablauf 1 Jahres	22	3	10
2) nach 1-2 Jahren	6	2	2
3) nach mehr als 2 Jahren	5	-	3
c) unbekannt, ob J131-Speicherung, da Sektionsergebnis	5	1	5

Im Verlaufe der Behandlung traten bei 85 Patienten neue Metastasen auf. Das Verhältnis der neuen speichernden Metastasen zu nicht speichernden Metastasen betrug 21 zu 53, wie Tabelle 13 zeigt.

Bei Patienten, deren Metastasen vorher J131 aufgenommen hatten, speicherten in 14 von 19 Fällen auch die neuen Metastasen Radiojod. Insgesamt traten bei 20 Patienten, die vor Behandlung jodspeichernde Metastasen hatten, neue Metastasen auf, 14 davon vor Ablauf eines Jahres nach Behandlungsbeginn. In einem Fall wurde die neu erfolgte Metastasierung erst bei der Sektion festgestellt, daher ist unbekannt, ob es sich um jodspeichernde Metastasen handelte.

Bei 24 Patienten, deren Metastasen kein Radiojod aufgenommen hatten, traten neue Metastasen auf, davon speicherten 4 Radiojod. In 5 Fällen wurden die neuen Metastasen erst bei der Sektion festgestellt, 13 mal traten die Metastasen vor Ablauf des ersten Jahres auf.

Bei 41 Patienten wurden neue Metastasen festgestellt, nachdem sie vor Behandlung metastasenfrei waren oder klinisch, röntgenologisch oder szintigraphisch nicht erfassbare Metastasen hatten. In 33 Fällen handelte es sich um Metastasen, die kein J131 speicherten und in 5 Fällen wurden die Metastasen erst bei der Sektion entdeckt. In 23 Fällen erfolgte die Metastasierung im Laufe des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn im Rieder-Institut.

Tab. 14

Die Nachuntersuchung nach Abschluß der Therapie brachte bei 174 Patienten mit Metastasen folgende Ergebnisse.

Ergebnis der Nachunter- suchung	Metastasen vor- her jodspeichernd	
	ja	nein
Metastasen nicht mehr nachweisbar	2	4
Metastasen unverändert	8	14
Metastasen vergrößert	4	20
Metastasen zurückgegangen	12	19
Metastasen speicherten pro- zentual weniger J131	1	-
Metastasen speicherten J131 nicht mehr	5	-
Metastasen speicherten erst jetzt J131	-	-
Vor Abschluß der Therapie gestorben	9	76

Die letzte Nachuntersuchung nach Abschluß der Therapie brachte bei 174 Patienten mit Metastasen folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 14): Bei 6 Patienten waren die Metastasen klinisch, röntgenologisch und szintigraphisch nicht mehr feststellbar, bei 22 Patienten waren sie stationär geblieben und bei 31 Patienten waren sie kleiner oder weniger zahlreich geworden.

Vergrößert hatten sich die Metastasen bei 24 Patienten; bei einem Patienten speicherten sie prozentual weniger J131, bei 5 Patienten konnte keine Jodspeicherung mehr festgestellt werden.

85 Patienten waren vor Abschluß der Therapie gestorben. Die Ergebnisse ihrer Nachuntersuchungen sind in Tabelle 12 enthalten.

Die Therapie war bei den 41 Patienten mit jodspeichernden Metastasen wesentlich erfolgreicher - was die günstige Beeinflussung der Metastasen betrifft - als bei den 133 Patienten, deren Metastasen kein J131 speicherten.

Insgesamt wurden im Verlauf der Therapie bei 8 % (7 von 86 szintigraphisch über 2 - 12 Jahre kontrollierten Fällen) speichernde Rezidive gefunden.

Tab. 15

104 Patienten hatten Lungenmetastasen. Ihre Überlebensdauer und das Ergebnis der letzten Röntgenaufnahme zeigt die folgende Tabelle.

Die Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an, die am Stichtag (1.5.66) noch lebten.

Lungenmetastasen	J131-	Überlebensdauer			
	Speiche- rung	bis 1 Jahr	1-2 Jahre	2-3 Jahre	über 2 Jahre
vergrößert bzw. zahlreicher	ja	4	-	-	1 (1)
	nein	29	3	2 (1)	3 (1)
neu aufgetreten	ja	1	-	-	-
	nein	10 (1)	3 (1)	1 (1)	2 (2)
zurückgegangen	ja	4	4 (1)	-	2 (1)
	nein	1	-	1	3 (2)
gleichgeblieben	ja	6 (1)	1	2	3 (1)
	nein	11 (3)	2 (1)	-	-
nicht mehr nach- weisbar	ja	-	1 (1)	2 (2)	1 (1)
	nein	-	-	-	-

Bei 104 von 259 Patienten (40 %) traten Lungenmetastasen auf. In Tabelle 15 sind die Überlebensdauer und das Ergebnis der letzten Röntgenaufnahme der Lunge dieser 104 Patienten zusammengestellt.

In 32 Fällen nahmen die Metastasen im Szintigramm J131 auf (31 %).

In 7 von 27 Fällen mit speichernden Metastasen konnte eine Überlebensdauer von mehr als 3 Jahren registriert werden. 5 Patienten werden weniger als 3 Jahre kontrolliert.

In der Gruppe der nicht speichernden Lungenmetastasen überlebten 9 von 64 das dritte Jahr, während 8 erst über einen kürzeren Zeitraum kontrolliert werden.

Bei 25 Patienten waren die Lungenmetastasen auf der letzten Röntgenaufnahme der Lunge statipnär geblieben, bei 15 Patienten hatten sie an Größe oder Zahl abgenommen; bei 17 Patienten wurde neu aufgetretene Lungenmetastasen gefunden und in 42 Fällen hatten die Metastasen im Vergleich zur vorigen Aufnahme an Größe oder Zahl zugenommen.

In 5 Fällen waren die Lungenmetastasen nicht mehr nachweisbar. Es handelt sich dabei um 4 Fälle von jodspeichernden Metastasen. Eine dieser 5 Patienten starb im 5. Jahr 76jährig an Rechtsherzversagen (histologisch Struma maligna); insgesamt waren 360 Millicurie J131 verabreicht worden trotz fehlender Jodaufnahme in den Metastasen und mit 3400, 6000 und 5100 R/HD mit dem Gammatron bestrahlt worden. Die vier anderen Patienten leben im 2., 3., 3. und 10. Jahr, histologisch handelt es sich um ein metastasierendes Adenom, eine Struma carcinomatosa, ein papilläres Adenokarzinom und eine Patientin mit unbekannter Histologie.

Tab. 16

Kombination der durchgeführten Behandlungsarten

Die Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an,
die am Stichtag 1.5.66 noch lebten.

	Operation	J131	externe Strahlenth.
	11	18 (2)	21 (4)
Hormonbehandlung	1	7 (4)	7 (5)
externe Strahlentherapie	38 (5)	13	
externe Strahlentherapie u. Hormonbehand.	27 (16)	6 (2)	
J ₁₃₁	17 (2)		
J ₁₃₁ u. externe Strahlen.	7		
J ₁₃₁ u. Hormonbehandlung	36 (24)		
J ₁₃₁ u. externe Strahlentherapie u. Hormonbehand.	49 (23)		

Tabelle 16 zeigt die Kombination der durchgeführten Behandlungsarten bei 258 Patienten. Ein Patient starb, bevor mit einer Tumorthherapie begonnen werden konnte; er erscheint nicht in der Tabelle, weil er auch nicht operiert worden war.

11 Patienten starben ebenfalls vor Behandlungsbeginn im Rieder-Institut, bei einem weiteren Patienten konnte nur mit der Hormonbehandlung begonnen werden.

186 der 258 Patienten waren strumektomiert worden, bevor sie zur Behandlung ins Rieder-Institut überwiesen wurden. In 34 Fällen waren 2 Strumektomien, in 20 Fällen 3 und in 8 Fällen mehr als 3 vorausgegangen.

Laut Operationsbericht war in 63 Fällen eine subtotale, in 122 Fällen eine partielle Strumektomie und in einem Fall eine neck dissection vorgenommen worden. Eine postoperative Rekurrensparese wurde in 10 Fällen festgestellt, bei weiteren 9 hatte sie schon praeoperativ bestanden.

Die J131-Therapie wurde bei 153 Patienten vorgenommen, am häufigsten (49 mal) in Kombination mit externer Strahlentherapie, Strumektomie und Hormonbehandlung.

Die erste Aktivität betrug meist 100 bis 120 Millicurie nach 14 Tagen wurde eine Aktivität gleicher Stärke verabreicht, so daß die anfangs erreichte Gesamtaktivität 200 bis 240 Millicurie betrug. Die höchste Einzelaktivität betrug 300 Millicurie, die höchste Gesamtaktivität 925 Millicurie, die pro Patient verabreichte Gesamtaktivität betrug durchschnittlich 430 Millicurie. In 23 Fällen war nach einigen Monaten eine zweite Jodgebe erforderlich, in 76 Fällen eine dritte.

An Komplikationen wurde außer des "Strahlenkaters" in einem Fall eine hämorrhagische Diathese nach 763 Millicurie beobachtet.

Externe Strahlentherapie erfolgte bei 168 Patienten, eine primäre Bestrahlung der Schilddrüse in 136 Fällen. Seit 1960 standen dem Institut ein Gammatron und ein Beta-tron zur Verfügung, seitdem wurden die Bestrahlungen mit diesen Hochvoltanlagen vorgenommen (siehe Tabelle 21).

Bei 133 Patienten wurde eine Hormonbehandlung vorgenommen. Bei 70 Patienten sofort nach J131-Gabe bzw. externer Strahlentherapie, bei 35 Patienten 3 bis 6 Monate später, bei 8 Patienten 6 bis 12 Monate später und bei 20 Patienten, die keine Radiojodtherapie bekommen hatten, mehr als 1 Jahr nach Behandlung.

Bei 28 Patienten betrug die Höhe der Substitution zunächst unter 0,5 Gamma pro Kilogramm Körpergewicht, bei 30 Patienten 0,5 - 0,75 Gamma und bei 75 0,75 und mehr Gamma Trijodthyronin pro kg Körpergewicht.

Der Beginn der Hormonbehandlung lag bei 50 Patienten am Stichtag weniger als ein Jahr zurück, bei 31 Patienten ein bis zwei Jahre, bei 11 Patienten zwei bis drei Jahre, bei 10 Patienten drei bis vier Jahre und 31 Patienten werden seit über 4 Jahren mit Trijodthyronin behandelt. Grundsätzlich wurde eine individuelle Dosierung vorgenommen, die klinisch und mit Hilfe des Cholesterinspiegel kontrolliert wurde. 17 Patienten wurden ohne befriedigende Ergebnisse mit Cytostatika behandelt.

Überlebensdauer in Jahren von 247 Patienten aufgegliedert nach der Kombination der Behandlungsarten.

Die Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an, die am Stichtag (1.5.66) noch lebten.

Spalte a : Operation u. ext. Strahlentherapie wurden bei 38 Patienten angewandt (5 leben noch)

Spalte b : Operation u. ext. Strahlenther. u. Hormon bei 27 Pat. (16)

Spalte c : Operation u. J131 bei 17 Pat. (2)

Spalte d : Operation u. J131 u. Hormon bei 36 Pat. (24)

Spalte e : Operation u. J131 u. ext. Strahlenther. bei 7 Pat.

Spalte f : Operation u. J131 u. ext. Strahlenther. u. Hormon bei 49 Pat. (23)

Tab. 17

Patienten ohne Metastasen

Überlebensdauer	a	b	c	d	e	f
bis 1 Jahr	11	7 (1)	4	4 (2)	2	7 (3)
1 - 3 Jahre	6 (2)	4 (4)	2	6 (2)	-	6 (5)
3 - 5 Jahre	4 (2)	3 (3)	-	4 (4)	-	3 (2)
über 5 Jahre	2 (1)	-	3 (2)	11 (10)	-	5 (4)

Tab. 18

Patienten mit Metastasen

Überlebensdauer	a	b	c	d	e	f
bis 1 Jahr	12	5 (1)	6	4 (2)	4	3 (1)
1 - 3 Jahre	3	3 (2)	2	3 (2)	1	15 (2)
3 - 5 Jahre	-	3 (2)	-	2 (1)	-	4 (2)
über 5 Jahre	-	2 (2)	-	2 (1)	-	6 (4)

Spalte g : J131 bei 18 Patienten (2)

Spalte h : J131 u. Hormon bei 7 Patienten (4)

Spalte i : ext. Strahlentherapie bei 21 Pat. (4)

Spalte k : externe Strahlentherapie u. Hormon bei 7 Patienten (5)

Spalte l : J131 u. ext. Strahlentherapie bei 13 Pat.

Spalte m : J131 u. ext. Strahlentherapie u. Hormon bei 6 Patienten (2)

Tab. 19

Patienten ohne Metastasen						
Überlebensdauer	g	h	i	k	l	m
bis 1 Jahr	4	-	9 (1)	1 (1)	2	-
1 - 3 Jahre	-	-	-	-	-	1
3 - 5 Jahre	1 (1)	1 (1)	-	2 (2)	2	-
über 5 Jahre	1 (1)	-	2	2 (2)	-	-

Tab. 20

Patienten mit Metastasen						
Überlebensdauer	g	h	i	k	l	m
bis 1 Jahr	10	1	8 (2)	-	9	3 (1)
1 - 3 Jahre	-	2 (1)	1	-	-	2 (1)
3 - 5 Jahre	2	2 (1)	-	2	-	-
über 5 Jahre	-	1 (1)	1 (1)	-	-	-

In Tabelle 17 - 20 werden die Überlebenszeiten von 247 Patienten aufgegliedert nach der Kombination der Behandlungsarten verglichen.

Die Unterteilung der Tabellen in Patienten mit und ohne Metastasen erfolgte, um eine bessere Vergleichsbasis zu schaffen.

Tabelle 17 und 18 :

Spalte a : Operation und externe Strahlentherapie wurden bei 38 Patienten angewandt, davon hatten 15 Metastasen; von diesen 15 überlebten 3 das erste und keiner das dritte Jahr. Von 23 Patienten ohne Metastasen überlebten 12 das erste, 6 von 21 das zweite und 2 von 19 das fünfte Jahr.

Spalte b : Operation, externe Strahlenbehandlung und Hormonbehandlung wurden bei 27 Patienten angewandt; 16 davon lebten am Stichtag noch. 13 dieser 27 Patienten hatten Metastasen, 8 von 12 überlebten das erste Jahr, 5 von 10 das dritte und 2 von 7 das 5. Jahr. 14 waren metastasenfrei, davon starben 6 im ersten Jahr, die anderen 8 leben.

Spalte c : Operation und J131-Therapie wurden bei 17 Patienten angewandt, davon lebten am Stichtag noch 2. 8 dieser Patienten hatten Metastasen, 2 überlebten das erste und keiner das dritte Jahr. Von den 9 Patienten ohne Metastasen überlebten 5 das erste und jeweils drei das 3. und 5. Jahr.

Spalte d : Operation, J131-Therapie und Hormonbehandlung wurden bei 36 Patienten angewandt, davon lebten 24 am Stichtag noch. 11 dieser Patienten hatten Metastasen, 2 lebten im ersten Jahr, 7 von 9 überlebten das erste Jahr, 4 von 7 das dritte und 2 von 6 das 5. Jahr. 25 Patienten waren metastasenfrei, davon lebten zwei im ersten Jahr, 21 von 23 haben das erste Jahr überlebt, 15 von 19 das dritte und 11 von 15 das fünfte Jahr.

Spalte e : Operation, J131 und externe Strahlentherapie wurden bei 7 Patienten angewandt, keiner davon lebte am Stichtag noch; 5 hatten Metastasen, davon starben 4 im ersten und einer im 2. Jahr; 2 Patienten ohne Metastasen starben im ersten Jahr.

Spalte f : Operation, J131, externe Strahlentherapie und Hormonbehandlung wurden bei 49 Patienten angewandt, davon lebten am Stichtag noch 23. 28 hatten Metastasen, einer lebte im ersten Jahr, 25 von 27 überlebten das erste Jahr, 10 von 25 überlebten das dritte und 6 von 23 überlebten das fünfte Jahr. 21 Patienten waren metastasenfrei, davon lebten 3 im ersten Jahr, 14 von 18 überlebten das erste Jahr, 8 von 13 überlebten das dritte und 5 von 12 das fünfte Jahr.

Tabelle 19 und 20:

Spalte g : J131 als alleinige Therapie wurde bei 18 Patienten angewandt, davon lebten am Stichtag 2. 12 Patienten hatten Metastasen, davon starben 10 im ersten und zwei im 4. Jahr. 6 Patienten hatten keine Metastasen, 4 davon starben im ersten Jahr, je einer lebte im 5. und im 7. Jahr.

Spalte h : J131 und Hormonbehandlung wurden bei 7 Patienten angewandt, davon lebten am Stichtag 4 Patienten. 6 Patienten hatten Metastasen, davon überlebten 5 das 1. , 3 von 5 das dritte und einer von 4 das 5. Jahr.

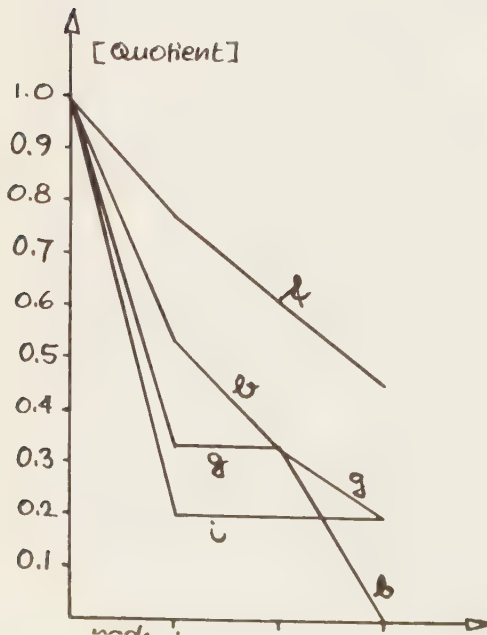
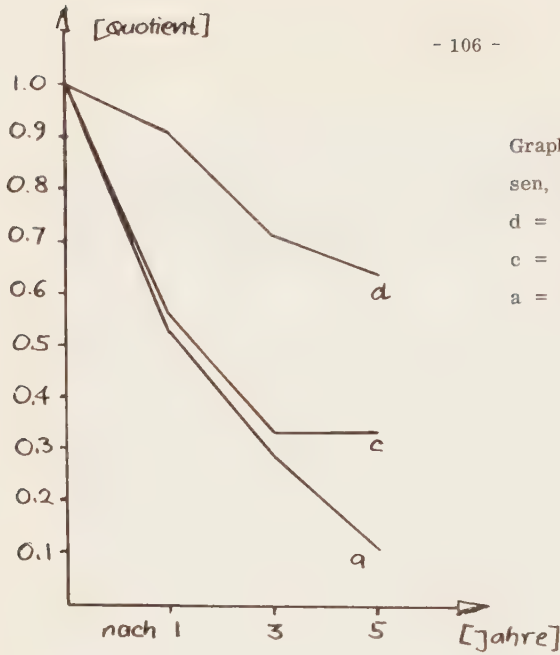
Spalte i : externe Strahlentherapie als einzige Therapie wurde bei 21 Patienten angewandt, davon lebten am Stichtag 4. Von 10 Patienten mit Metastasen lebte einer im ersten Jahr, 2 überlebten das erste Jahr und einer lebt im 6. Jahr. Von 11 Patienten ohne Metastasen lebte einer im ersten Jahr und 2 der 11 überlebten das 5. Jahr.

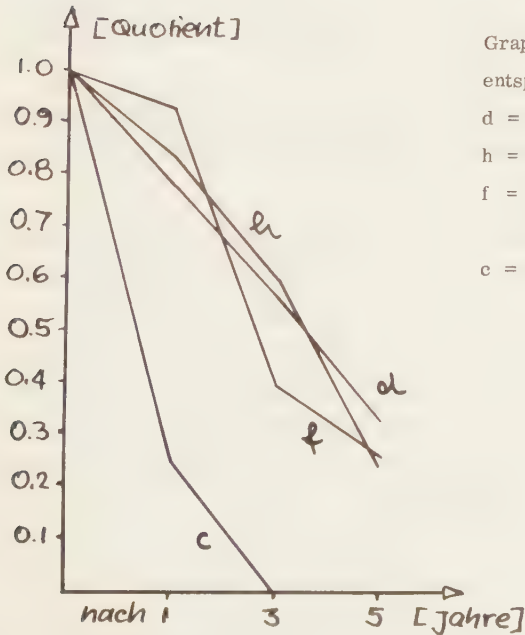
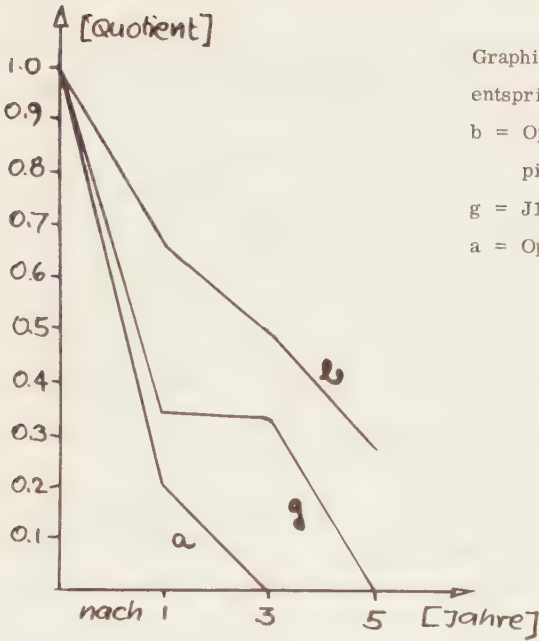
Spalte k : externe Strahlentherapie und Hormon wurden bei 7 Patienten angewandt, 5 lebten am Stichtag noch. Zwei Patienten mit Metastasen starben im 5. Jahr. 5 Patienten hatten keine Metastasen, davon lebte einer im ersten, zwei im 5. und zwei überlebten das fünfte Jahr.

Spalte l : J131- und externe Strahlentherapie wurden bei 13 Patienten angewandt, die alle am Stichtag bereits verstorben waren. 9 Patienten mit Metastasen starben im ersten Jahr. Von 4 Patienten ohne Metastasen starben 2 im ersten und 2 im fünften Jahr.

Spalte m : J131-, externe Strahlentherapie und Hormonbehandlung wurden bei 6 Patienten angewandt, davon lebten noch 2 am Stichtag. Von 3 Patienten mit Metastasen lebte einer im ersten Jahr, zwei überlebten das erste Jahr, einer davon lebte noch im 2. Jahr, einer starb im 2. Jahr. Ein Patient ohne Metastasen starb im 4. Jahr.

In fast allen Gruppen ergibt sich beim Vergleich zwischen Patienten, die mit Schilddrüsenhormon behandelt wurden und denen, die es nicht erhielten, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für Hormonbehandelte (siehe auch Graphik 17 bis 20).





In Graphik 17 - 20 wurden die Überlebenszeiten nach der Kombination der Behandlungsarten miteinander verglichen. Die Kurvenbezeichnung a bis i in den Graphiken entspricht den jeweiligen Spalten a bis i in Tabelle 17 bis 20.

In Graphik 17 wurden die Überlebenszeiten von 23 Patienten ohne Metastasen, die strumektomiert und bestrahlt worden waren, (= Kurve a, der Spalte a in Tabelle 17 entspricht) von 9 Patienten ohne Metastasen, die strumektomiert und mit J131 behandelt worden waren (= Kurve c, der Spalte c in Tabelle 17 entspricht), und von 25 Patienten ohne Metastasen, die strumektomiert, mit J131 und mit Hormon behandelt worden waren (= Kurve d, der Spalte d in Tabelle 17 entspricht), miteinander verglichen. Dabei ergibt sich, daß die Kombination Operation, J131-Therapie und Hormonbehandlung die besten Ergebnisse in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate hatte (= Kurve d).

In Graphik 18 wurden die Überlebenszeiten von 14 Patienten ohne Metastasen (siehe Tabelle 17, Spalte b), die strumektomiert, bestrahlt und mit Hormon behandelt worden waren (= Kurve b), von 21 Patienten, die strumektomiert, bestrahlt, mit J131 und Hormon behandelt worden waren (= Kurve f in Graphik 18, entspricht Tabelle 17, Spalte f), von 6 Patienten ohne Metastasen, die nur mit J131 behandelt worden waren (= Kurve g in Graphik 18, entspricht Tabelle 19, Spalte g), und von 11 Patienten ohne Metastasen, die nur bestrahlt worden waren (= Kurve i in Graphik 18, entspricht Tabelle 19, Spalte i) miteinander verglichen.

Dabei ergibt sich, daß die Kombination von Operation, J131- externer Strahlen- und Hormontherapie die besten Ergebnisse in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate hatte (= Kurve f).

In Graphik 19 wurden die Überlebenszeiten von 15 Patienten mit Metastasen, die strumektomiert und bestrahlt worden waren (= Kurve a in Graphik 19, der Tabelle 18, Spalte a entspricht), von 13 Patienten, die operiert, bestrahlt und mit Hormon behandelt worden waren (= Kurve b in Graphik 19, der Tabelle 18, Spalte b entspricht) und von 12 Patienten mit Metastasen, die nur mit J131 behandelt worden waren (= Kurve g in Graphik 19, der Tabelle 20, Spalte g entspricht) miteinander verglichen. Dabei ergibt sich, daß die Kombination Operation, externe Strahlen- und Hormontherapie die besten Erfolge in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate hatte.

In Graphik 20 wurden die Überlebenszeiten von 8 Patienten mit Metastasen, die operiert und mit J131 behandelt worden waren (= Kurve c in Graphik 20, der Tabelle 18, Spalte c entspricht), von 11 Patienten mit Metastasen, die strumektomiert, mit Radiojod und Hormon behandelt worden waren (= Kurve d in Graphik 20, der Tabelle 18, Spalte d entspricht), von 28 Patienten mit Metastasen, die operiert, mit J131 und Hormon behandelt und bestrahlt worden waren (= Kurve f in Graphik 20, der Tabelle 18, Spalte f entspricht) und von 6 Patienten mit Metastasen, die mit J131 und Hormon behandelt worden waren (= Kurve h in Graphik 20, der Tabelle 20, Spalte h entspricht) verglichen. Dabei ergab sich, daß die Kombination von Operation, J131, Hormonbehandlung die besten Erfolge in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate hatte.

Zusammengefaßt betrachtet (Graphik 17 - 20 und Tabelle 17 - 20) ergab sich, daß die Kombination Operation, J131- und Hormontherapie die besten Ergebnisse sowohl bei Patienten mit als auch ohne Metastasen hatte.

(11 von 17 überlebten das 5. Jahr bzw. 2 von 6 (= Kurve d in Graphik 17 und 20 und Spalte d in Tabelle 17 und 18).

Tab. 21

Vergleich der Überlebenszeiten von 92 Patienten, die mit dem Gammatron und/oder dem Betatron bestrahlt wurden.

Die Zahl in der Klammer gibt den Anteil derer an, die am Stichtag (1.5.66) noch lebten.

	bis 1 Jahr	1 - 3 Jahre	3 - 5 Jahre	mehr als 5 Jahre
Hochvoltbestrahlung bzw. Beschuß mit schnellen Elektronen	48 (10)	22 (12)	17 (15)	5 (4)
konventionelle Rönt- genbestrahlung	25	9 (2)	4	6 (3)

In Tabelle 21 werden die Überlebenszeiten der Patienten, die Tiefenbestrahlung erhielten, und der Patienten, die konventionell bestrahlt wurden, miteinander verglichen.

Nach einem Jahr lebten von 82 Patienten nach Hochvoltbestrahlung noch 44 (10 lebten am Stichtag weniger als 1 Jahr seit Behandlungsbeginn), während bei konventioneller Bestrahlung von 44 Patienten 19 das erste Jahr überlebten.

Nach 3 Jahren lebten in der ersten Gruppe noch 22 von 72 (22 wurden vor weniger als 3 Jahren bestrahlt), nach konventioneller Bestrahlung noch 10 von 42 (2 wurden vor weniger als 3 Jahren bestrahlt) Patienten.

Der Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten ist schwierig zu beurteilen, da die Hochvoltgeräte erst seit 6 Jahren in Betrieb sind und 37 Patienten, die am Stichtag lebten, seit weniger als 5 Jahren beobachtet werden. Doch kann schon jetzt gesagt werden, daß die Ergebnisse nach Hochvoltbestrahlung wesentlich besser sind.

Tab. 22

Stoffwechsellage von 136 Patienten vor und nach Therapie.

Die Angaben waren in einigen Fällen unvollständig.

1.	Stoffwechsellage vor Therapie		
	a) euthyreot		120
	b) hyperthyreot		7
	c) hypothyreot		9
2.	Stoffwechsellage		
	nach J131-Therapie	nach ext. Strahlenther.	
	4	a) euthyreot	26
	12	b) hypothyreot	14
	89	c) athyreot	1
3.	Stoffwechsellage nach Therapie unter Substitution		
	1) subjektiv		
	a) gut		66
	b) hyperthyreot		3
	c) hypothyreot		2
	2) klinisch und nach Serumcholesterinbestimmung		
	a) euthyreot		
	1.) Chol. bei 45-65jähr. um 250mg% bei Jüngeren bis 200 mg%		26
	2.) Cholesterin innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite		40
	b) Cholesterin unter der physiolog. Grenze und klinisch hyperthyreot		3
	c) Cholesterin über der physiolog. Grenze und klinisch hypothyreot		2

Tabelle 22 zeigt die Stoffwechsellaage von 136 Patienten vor und nach Therapie ohne und mit Hormonsubstitution. In einigen Fällen waren die Angaben nicht vollständig.

Die Stoffwechsellaage wurde durch die klinische Symptomatik, den Verlauf der Speicherkurve des Radiojods und den Cholesteringehalt im Serum festgestellt. Bei der Bewertung des Cholesteringehaltes wurde nach der Geigy-Tabelle vorgegangen:

Alter	Mittelwert	Schwankungsbreite des Gesamtcholesterins
18 bis 56 Jahre	237 mg%	128 - 347 mg%
18 bis 25 Jahre	188 mg%	116 - 261 mg%
45 bis 65 Jahre	261 mg%	169 - 352 mg%

Als euthyreot wurde ein Wert innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite bezeichnet.

Die Stoffwechsellaage vor Therapie konnte bei 136 Patienten in Erfahrung gebracht werden. 120 Patienten (88 %) waren euthyreot, 7 Patienten (5 %) waren hyperthyreot und 9 Patienten (7 %) waren hypothyreot.

Bei 146 Patienten war die Stoffwechsellaage nach Therapie ohne Substitution bekannt. Nach J131-Therapie waren 3 euthyreot (auf Grund von funktionsfähigem Tumorgewebe in den Metastasen); 12 Patienten waren hypothyreot und 89 waren athyreot, d.h. die Speicherung über der Schilddrüse beim Radiojodtest betrug maximal 5 % der verabreichten Dosis. Nach externer Strahlentherapie ohne Substitution waren 26 Patienten euthyreot, 14 hypothyreot und ein Patient athyreot.

Die Stoffwechsellaage unter Substitution war von 71 lebenden Patienten zu ermitteln. 66 Patienten waren subjektiv gut eingestellt; 3 Patienten klagten über Symptome wie Herzklopfen, Schweißneigung, Nervosität, Schlaflosigkeit und Gewichtsabnahme, sie wurden subjektiv hyperthyreot eingestuft; zwei Patienten gaben Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Antriebsverminderung, Kälteempfindlichkeit, Heiserkeit und Obstipation an, sie wurden unter subjektiv hypothyreot eingestuft.

66 Patienten waren objektiv, d.h. nach dem klinischen Erscheinungsbild und der Höhe des Serumcholesterins, euthyreot. Bei 3 Patienten lag das Cholesterin unter der physiologischen Grenze, bei zwei Patienten lag es über der physiologischen Grenze.

Tab. 23

Leukozytenwerte vor Therapiebeginn
von 234 Patienten

bis 3900	pro mm ³	32
4000- 4900	pro mm ³	18
5000- 8000	pro mm ³	128
8100- 9000	pro mm ³	19
9100-10000	pro mm ³	12
10100-12000	pro mm ³	11
über 12000	pro mm ³	14

Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die Leukozytenwerte von 234 Patienten vor Therapie. Bei 32 Patienten (13 %) wurde eine Leukopenie (bis 3900 Leukozyten pro Kubikmillimeter) gefunden, bei 37 Patienten wurde eine Leukozytose gefunden (16 %), d. h. Werte über 9000 Leukozyten pro Kubikmillimeter. Völlig normale Leukozytenwerte fanden sich bei 128 Patienten (55 %), d. h. Leukozytenwerte von 5000-8000 pro Kubikmillimeter. Bei den Patienten mit differenzierten Karzinom betrug der Durchschnittswert 7580, bei den Patienten mit undifferenzierten Karzinomen 8270 Leukozyten/mm³.

Tab. 24

Leukozytenwerte nach Therapie

a) nach J131-Dosen bis 120 mCi

b) nach J131-Dosen von 120 - 190 mCi

c) nach J131-Dosen von 200 - 300 mCi

d) nach J131-Dosen von mehr als 300 mCi

e) nach externer Bestrahlung mit 4000 - 62000 R/MD

	a	b	c	d	e
1.) Anstieg im Vergleich zum Wert vor Therapie					
a) um Werte bis 1000/cmm	2	14	12	2	13
b) um Werte von 1100- 2000/cmm	1	11	6	1	6
c) um Werte von 2100- 3000/cmm	4	5	7	-	8
d) um Werte von mehr als 3000/cmm	3	5	8	6	3
2.) Abfall im Vergleich zum Wert vor Therapie					
a) um Werte bis 1000/cmm	2	20	17	-	14
b) um Werte von 1100- 2000/cmm	7	10	11	1	8
c) um Werte von 2100- 3000/cmm	5	11	14	4	14
d) um Werte von mehr als 3000/cmm	3	8	15	4	25

In Tabelle 24 wurden die Leukozytenwerte nach Therapie aufgeführt.

In Spalte a stehen die Werte von 27 Patienten, die bis 120 Millicurie als Einzeldosis erhielten. Der Leukozytenwert wurde 2 - 5 Tage nach der therapeutischen Dosis bestimmt. Bei 8 Patienten stiegen die Werte um mehr als 1000 Leukozyten/mm³ im Vergleich zum Wert vor Therapie; bei 15 Patienten fielen sie um mehr als 1000 Leukozyten ab.

In Spalte b stehen die Werte von 84 Patienten, die Dosen von 120 - 190 Millicurie bekamen, wobei die Dosis in einem Teil der Fälle als Einzeldosis, in den anderen Fällen in zwei Dosen im Abstand von etwa 14 Tagen verabreicht wurde. Der Leukozytenwert wurde 2 - 4 Tage nach der Radiojodgabe bestimmt. Bei 21 Patienten stiegen die Werte um mehr als 1000 Leukozyten an, bei 29 Patienten fielen sie um mehr als 1000 Leukozyten ab.

In Spalte c stehen die Werte von 90 Patienten, die 200 - 300 Millicurie J131 als Einzeldosis oder in zwei Dosen im Abstand von etwa 14 Tagen erhielten. Die Leukozytenwerte wurden 2 - 5 Tage nach J131-Gabe bestimmt. Bei 21 Patienten stiegen die Werte um mehr als 1000, bei 40 Patienten fielen sie um mehr als 1000 ab.

In Spalte d stehen die Leukozytenwerte von 16 Patienten, die mehr als 300 Millicurie J131 in zwei oder drei Dosen im Abstand von jeweils 14 Tagen erhielten. Der Leukozytenwert wurde 2 - 6 Tage nach der letzten Jodgabe bestimmt. Bei 7 Patienten stiegen die Werte um mehr als 1000 an im Vergleich zum Wert vor Therapie, bei 9 Patienten fielen sie um mehr als 1000 ab.

In Spalte e stehen die Werte von 91 Patienten, die 1 - 4 Tage nach Abschluß einer Bestrahlungsserie von 4000 - 6200 R/MD bestimmt wurden. Bei 17 Patienten stiegen die Werte um mehr als 1000 an, bei 47 Patienten fielen sie um mehr als 1000 ab im Vergleich zum Wert vor Bestrahlung.

An Hand dieser Werte konnte festgestellt werden, daß keine signifikante Abhängigkeit der Leukozytenwerte von der verabreichten Dosis J131 besteht, da nach 120 Millicurie in relativ mehr Fällen ein starker Abfall bzw. Anstieg beobachtet wurde als nach höheren Dosen.

Tab. 25

Vergleich der BKS vor Therapie und bei der letzten Nachuntersuchung (Stadium A-C 103 Patienten, Stadium A+C 27 Patienten)

1. Stunde	vor Therapie (236 Pat.)	bei letzter Nachuntersuchung	
		(103 Pat.) Stadium A-C	(27 Pat.) Stadium A+C
1 - 9	45 (19 %)	30	4
10 - 19	46 (19 %)	26	6
20 - 29	34 (14 %)	16	4
30 - 39	30 (13 %)	8	3
40 - 49	19 (8 %)	12	5
50 - 59	14 (6 %)	5	1
über 59	48 (21 %)	6	4

Bei 236 Patienten war der Wert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit vor Therapie bekannt. Bei 145 Patienten (62 %) überstieg ihr Wert 19 mm in der ersten Stunde.

Bei 103 Patienten war bei der letzten Nachuntersuchung kein Tumor mehr feststellbar (Stadium A-C). In dieser Gruppe lag bei 47 Patienten (46 %) der Wert der BKS über 19 mm in der ersten Stunde.

Bei 27 Patienten war bei der Nachuntersuchung Stadium A+C festgestellt worden, d. h. der Tumor war noch nachweisbar; bei 17 dieser Patienten lag der Wert über 19 mm.

Tab. 26

Vergleich der Hämoglobinwerte vor Therapie (233 Patienten
und bei der letzten Nachuntersuchung
(Stadium A-C 111 Patienten, Stadium A+C 44 Patienten)

Hämoglobin- wert	vor Therapie (233 Pat.)	bei der letzten Nachunter- suchung	
		(111 Pat.)	(44 Pat.)
		Stadium A-C	Stadium A+C
unter 60 %	6	-	5
60 - 69 %	24	6	6
70 - 79 %	56	26	11
80 - 89 %	91	38	15
90 - 99 %	36	33	5
über 99 %	20	8	2

In Tabelle 26 werden die Hämoglobinwerte vor Therapie und bei der letzten Nach-
untersuchung verglichen.

Bei 233 Patienten waren die Hämoglobinwerte vor Therapie bekannt. Bei 147 Patien-
ten (63 %) lagen sie über 80 %.

Von 111 Patienten ohne nachweisbaren Tumor (Stadium A-C) lagen die Werte bei 79
(= 71 %) über 80 %.

Von 44 Patienten mit sicherem Tumornachweis (Stadium A+C) lagen die Werte bei 22
über 80 %.

3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Im Krankengut des Rieder-Institutes verhält sich die Zahl der Männer zur Zahl der Frauen wie 1 zu 2,45 (75 Männer, 184 Frauen).

Die Angaben in der Literatur schwanken etwas, die meisten Autoren stimmen jedoch darin überein, daß Frauen, wie an den meisten anderen Erkrankungen der Schilddrüse, auch häufiger an Struma maligna leiden als Männer (6, 7, 20, 43, 52, 56, 69).

Allerdings verhält sich nach PEMBERTON die Zahl der Männer mit Knotenkröpfen zur Zahl der Frauen wie 1 zu 5, während bei der Struma maligna das Verhältnis 1 zu 1,7 lautet. Bei Männern ist also die Struma maligna bezogen auf die Erkrankung an Knotenkropf wesentlich häufiger (6, 57).

PARHOFER und KARNBAUM fanden 62 Männer und 100 Frauen in ihrem Krankengut, was eine Relation von 1 : 1,7 bedeutet. GRANNER und BUCKWALTER berichteten über 25 Männer unter 59 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (= 1 : 1,35). Nach SAENGER u. M. betrug der Anteil der Männer 27 von 67 Patienten (= 1 : 1,4). Nach HYMMEN verhielt sich die Zahl der Männer (42) zur Zahl der Frauen (101) wie 1 : 2,4. HAHN berichtete über ein Verhältnis von 1 : 3,5 männlich zu weiblich bei 91 Patienten. Nach PABST, STROHM, NUMBERGER und SCHENDEL waren 78 ihrer 111 Fälle Frauen (1 : 2,3) und nach TUBIANA, VALLEE und MABILLE waren unter ihren Patienten mit Struma maligna 47 Männer und 62 Frauen = 1 : 1,3. SMITHERS, HOWARD und TROTT teilten mit, daß 55 ihrer Patienten Männer waren und 141 Frauen (1 : 2,6).

Das Verhältnis 1 : 2,45 blieb auch nach Aufschlüsselung in die Histologie bei den eigenen Fällen weitgehend erhalten, nur bei den Patienten mit differenziertem Adenokarzinom war die Zahl der Frauen relativ angestiegen, so daß das Verhältnis hier 1 : 3,4 betrug.

Die Überlebenszeiten der Frauen waren länger als die der Männer. Am Stichtag lebten 17 der 75 Männer und 70 der 184 Frauen. Ein Jahr nach Beginn der Behandlung im Rieder-Institut lebten noch 46 % der Männer und 56 % der Frauen, drei Jahre nach Behandlungsbeginn lebten 17 % der Männer und 39 % der Frauen; nach 5 Jahren lebten noch 8 % bzw. 23 % und nach 8 Jahren waren 58 Männer verstorben, während 17 noch lebten, aber über einen kürzeren Zeitpunkt beobachtet wurden. Von den Frauen lebten nach 8 Jahren noch 5 %, d.h. 6 von 120; 64 Frauen lebten erst seit weniger als 8 Jahren nach Behandlungsbeginn.

Die besseren Ergebnisse bei den weiblichen Patienten sind in erster Linie dadurch zu erklären, daß die differenzierten Karzinome bei ihnen vorwiegen. Bei 24 der 75 Männer (32 %) handelte es sich um ein differenziertes Malignom und bei 74 der 184 Frauen (41 %). Ferner liegt das Durchschnittsalter der Männer höher als das der Frauen: 63 % der Frauen waren über 50 Jahre alt und 70 % der Männer.

GRANNER und BUCKWALTER fanden bei Frauen mit differenzierten Karzinomen der Schilddrüse signifikant längere Überlebenszeiten, während bei den entdifferenzierten Karzinomen die Überlebenszeiten nur wenig länger waren als bei den Männern. Auch BREESE teilte mit, daß das Schilddrüsenkarzinom bei Männern wesentlich bösartiger verlaufe; bei den Männern sei der Verlauf 5 mal so schnell wie bei den Frauen.

Im Krankengut des Rieder-Institutes stellten die 51 bis 60jährigen die größte Gruppe. SLOAN fand bei seinen Patienten den Gipfel in der Gruppe 41 - 50 Jahre, nach HALNAN lag er in der Gruppe 61 - 70 Jahre, nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 61 - 70 Jahre, nach SAENGER et al. 21 - 40 Jahre, nach SILLIPHANT, KLINCK und LEVITIN 50 - 59 Jahre, nach WELTI, HUGUENIN und ROUJEAU 40 - 60 Jahre; TUBIANA's Patienten waren durchschnittlich 50 - 60 Jahre alt. Nach SLOAN betrug das Durchschnittsalter der Männer 52,8 und der Frauen 48,1 Jahre.

In unserem Krankengut waren bei Behandlungsbeginn 86 % über 40 Jahre alt, nach SLOAN waren 69,6 %, nach HALNAN 88 %, nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 86 %, nach WELTI und Mitarbeitern 71 % und nach SAENGER 48 % der Patienten bei Beginn der Behandlung über 40 Jahre alt.

17 der 23 Patienten mit papillärem Karzinom waren über 40 Jahre alt, als sie strumektomiert wurden, bzw. mit J131 oder mit Strahlentherapie behandelt wurden. Nach THOMAS und JENKINS sind jedoch die papillären Karzinome bei Patienten unter 40 Jahren besonders häufig. Nach TOLLEFSEN und DECOSSE waren 26 % 21 - 40 Jahre alt und nach WARREN und MEISSNER ist das Durchschnittsalter beim papillären Karzinom 42 Jahre (nach WALTHARD). WELTI berichtete, daß seine 6 Patienten mit papillärem Karzinom alle unter 20 Jahre alt waren.

Im eigenen Krankengut waren 7 der 15 Patienten mit metastasierendem Adenom 51 - 60 Jahre alt, nach von ALBERTINI ist das Durchschnittsalter 58,5 Jahre.

In der Struma-Langhans-Gruppe waren die meisten Patienten 41 - 50 Jahre alt, nach WELTI waren die meisten 40 - 60 und nach von ALBERTINI 50 - 60 Jahre alt.

Die Patienten mit entdifferenziertem Karzinom waren zu zwei Dritteln über 50 Jahre alt. Auch THOMAS und JENKINS; LINDSAY; SLOAN berichteten über eine größere Häufigkeit von entdifferenzierten Tumoren bei Patienten über 50 Jahre. WARREN und MEISSNER gaben das Durchschnittsalter mit 57 Jahre an (WALTHARD) und GRANNER und BUCKWALTER teilten mit, daß bei ihren Patienten mit differenzierten Tumoren der Gipfel in der Altersgruppe 60 - 70 Jahre lag.

14 der 21 Sarkompatienten waren bei Erkrankungsbeginn über 50 Jahre alt. Nach von ALBERTINI sind die Altersgruppen von 45 bis 70 bevorzugt vom Sarkom der Thyreoidea befallen.

Im eigenen Krankengut betrug die 8-Jahres-Überlebensrate der Patienten unter 20 Jahren 100 %, der 31 - 40jährigen 18 % und der Patienten über 60 Jahren 0 %. HALNAN berichtete ebenfalls über wesentlich günstigere Ergebnisse bei jüngeren Kranken. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten unter 20 Jahren betrug 100 %, der 31 - 40jährigen 55 % und der Patienten über 60 Jahren 5 %. Nach THOMAS und JENKINS starben 10 - 25 % der Patienten unter 45 Jahren und 75 % der Patienten über 45 Jahren an Struma maligna.

Tabelle 28 gibt eine Literaturübersicht über die Verteilung der histologischen Gruppen. Die angegebenen Zahlen ergeben nicht bei allen Autoren 100 %, da Sondergruppen eingeführt worden waren oder die Histologie einiger Patienten nicht bekannt war, was in der Tabelle nicht berücksichtigt werden konnte.

In den Kropfendemiegebieten Deutschlands und der Schweiz überwiegen die entdifferenzierten Formen wie auch im Krankengut des Rieder-Institutes (6, 17, 54, 55, 92). In den Vereinigten Staaten von Amerika ist der Anteil der differenzierten Tumoren erheblich größer (7, 26, 69), WARREN und MEISSNER (zit. nach 92), Mayo-Klinik (zit. nach 6), ebenso in England nach TAYLOR und HALNAN, während SMITHERS et al. in England und Wales häufiger entdifferenzierte Formen fanden. Auch in Frankreich werden entdifferenzierte Malignome der Thyreoidea öfter beobachtet als differenzierte (64, 88, 89, 93, 94, 95).

Metastasierende Adenome traten im eigenen Krankengut in 6 %, nach EGLOFF und nach PABST in 6 %, nach THALMANN in 9 % und nach WALTHARD in 12 % auf. Differenzierte Adenokarzinome fanden sich nach ZUPPINGER in 6,9 %, im eigenen Krankengut in 19 %, nach PABST in 23 %, nach BORST in 36 %, nach WALTHARD in 40 %, nach WARREN und MEISSNER in 54 %, nach TAYLOR in 64 %, nach TUBIANA in 65 %, in der

MAYO-Klinik (nach BORST) in 74 %, nach EMRICH bei 354 aus der Literatur zusammengestellten und eigenen Fällen ebenfalls in 74 % und nach BREESE in 97 %.

Von diesen differenzierten Adenokarzinomen waren follikulär im Rieder-Institut 4 %, nach PABST 6 %, nach WARREN und MEISSNER 9 % (WALTHARD), in der MAYO-Klinik 16 % (BORST), nach BORST 22 %, nach TAYLOR 28 %, nach BREESE 29 %, nach EMRICH 38 %, nach TUBIANA 48 %.

Papilläre Adenokarzinome traten nach THALMANN in 2 % auf, nach ZUPPINGER in 6,9 %, nach EGLOFF in 5 %, nach WALTHARD in 8 %, im Rieder-Institut in 9 %, nach PABST in 10 %, nach BORST in 14 %, nach EMRICH in 17 %, nach TUBIANA in 17 %, nach TAYLOR in 36 %, nach WARREN und MEISSNER in 45 % (WALTHARD), in der MAYO-Klinik in 58 % (BORST) und nach BREESE in 59 %.

Gemischt papillär-follikuläre Tumoren fand BREESE in 9 %, EMRICH in 13 % und SAENGER in 19 %.

Die Struma Langhans wird von den anglo-amerikanischen Untersuchern nicht gesondert aufgeführt. Nach THALMANN machte sie 11 % in seinem Krankengut aus, im Rieder-Institut 13 %, nach PABST 16 %, nach EGLOFF 20 %, nach WALTHARD 32 % und nach ZUPPINGER 37 %.

Karzinom der Thyreoiden lautete nach BREESE in 3 % die histologische Diagnose, nach BORST in der MAYO-Klinik in 6 %, nach ZUPPINGER in 11 %, nach WALTHARD in 16 %, nach EGLOFF in 20 %, nach THALMANN in 26 %, im eigenen Krankengut in 31 %, nach WARREN und MEISSNER in 31,5 % (WALTHARD), nach BORST in 33 %, nach HALNAN in 33 %, nach TAYLOR in 36 %, nach PABST in 45 %, nach SMITHERS in 49 %.

Sarkome der Schilddrüse wurden nach PABST in 7 % festgestellt, im eigenen Krankengut in 7,5 %, nach WALTHARD in 14 %, nach WARREN und MEISSNER (1953) in ca. 14,5 % (nach WALTHARD), nach ZUPPINGER in 17 %, nach EGLOFF in 25 % und nach THALMANN in 28 %.

Die Sonderform, das Hämangioendotheliom, tritt nur in Endemiegebieten auf; im eigenen Krankengut wurde nur ein derartiger Fall beobachtet, dagegen macht es in der Schweiz beträchtliche Prozentsätze aus: Nach ZUPPINGER 13 %, nach WALTHARD 14 %, nach THALMANN 22 % und nach EGLOFF 33 %.

Das Karzino-Sarkom ist ebenfalls sehr selten, die Angaben schwanken zwischen 1 und 3 % Häufigkeit.

Das gesamte Krankengut des Rieder-Institutes und damit die Aussicht auf einen Therapieerfolg ist durch eine ziemlich negative Auslese belastet. Unter 259 Fällen fanden sich nur in 38 % differenzierte Tumoren, davon 13 % Struma Langhans. Die Patienten wurden häufig in fortgeschrittenen Stadien geschickt. Dies geht z. B. daraus hervor, daß 138 (53 %) der Patienten bereits vor Behandlungsbeginn Metastasen aufwiesen, wobei 33 % regionär waren, 35 % in der Lunge und 21 % im Skelett auftraten. Insgesamt erfolgte in 40 % Metastasierung in die Lunge (104 von 259 Fällen). Im Verlaufe der Behandlung traten bei weiteren 36 Patienten Metastasen auf, so daß insgesamt 67 % der Patienten Metastasen aufwiesen.

Die Behandlung der generalisierten Metastasierung ist aber sehr undankbar, da Operation und externe Strahlentherapie weitgehend versagen und die Ergebnisse nach Behandlung mit Cytostatika unbefriedigend sind.

Bei 20 % der Patienten mit Metastasen wurde postoperativ eine extrathyreoidale Jodspeicherung festgestellt; bei weiteren 5 % der 174 Patienten mit Metastasen nahmen die Tochtergeschwülste nach Behandlung mit TSH Radiojod auf.

In der Literatur findet man wesentlich höhere Prozentsätze an jodspeichernden Metastasen: SAENDER et al. fanden in 10 - 80 % Radiojodaufnahme in den Tumor und in 40 % jodspeichernde Metastasen (meist bei den papillären Karzinomen, bei den anaplastischen Tumoren nur in 2 Fällen).

HAYNIE et al. gaben 41 % jodspeichernde Metastasen an, TUBIANA et al. 56 % (88), TUBIANA et al. 65 % (89).

SMITHERS, HOWARD und TROTT berichteten, daß bei 57 % ihrer Patienten jodspeichernde Metastasen auftraten. EMRICH stellte bei einer Literaturübersicht in 34,4 % der entdifferenzierten Karzinome in den Metastasen Jodspeicherung fest und in 55,5 % der differenzierten Karzinome.

Im Krankengut des Rieder-Institutes lebten 3 Jahre nach Behandlungsbeginn noch 32 % von 220 Patienten, bei 39 lebenden Patienten lag der Behandlungsbeginn am Stichtag weniger als 3 Jahre zurück.

PARHOFER und KARNBAUM stellten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 9 % fest, PABST, HEINZE, FREY und HÖR 38 %, THOMAS und JENKINS 43 %, CATZ 55 %, MANOLAKIS 67 %, BLAHD und KOPLOWITZ 67 % und PEMBERTON 77 %.

Nach 5 Jahren lebten noch 18 % von 199 Patienten, während bei 60 Patienten am Stichtag der Behandlungsbeginn weniger als 5 Jahre zurücklag; PARHOFER und KARNBAUM

finden eine 5-Jahres-Überlebensrate von 6 %, THOMAS und JENKINS 16,3 %, PABST, HEINZE, FREY und HÖR 24 %, HALNAN 27 %, TUBIANA, VALLEE und MABILLE 37 %, KLEIN bei 3410 Fällen von 20 Autoren 40,1 %, MANOLAKIS 57 % und PEMBERTON 70 %.

Nach 8 Jahren lebten noch 6 von 178 Patienten (3,4 %), während bei 81 lebenden Patienten der Behandlungsbeginn am Stichtag weniger als 8 Jahre zurücklag.

THOMAS und JENKINS berichteten über eine 9-Jahres-Überlebensrate von 6,7 %, HALNAN stellte fest, daß nach 10 Jahren noch 22 % seiner Patienten lebten und PEMBERTON beobachtete in 58 % eine 10-Jahres-Heilung.

Im Krankengut des Rieder-Institutes hat das papilläre Karzinom die beste Prognose. 1 Jahr nach Behandlungsbeginn lebten noch 83 % der Patienten; nach TOLLEFSEN und DECOSSE 80 %.

Das dritte Jahr überlebten 58 % der Patienten mit papillärem Adenokarzinom, nach TOLLEFSEN und DECOSSE 69 %.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 50 %, nach BORST 47 %, nach TOLLEFSEN und DECOSSE 50 %, nach TUBIANA 75 % und nach WELTI 73 %, während in der Mayo-Klinik (nach BORST) beim papillären Malignom sogar 92 % der Patienten die 5-Jahres-Grenze erreichten.

Nach HAZARD beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 85 - 90 %, liegt jedoch ein invasives Wachstum vor nur 50 %; nach FRANTZ beträgt sie 84,8 % (TOLLEFSEN und DECOSSE). Nach einigen amerikanischen Autoren liegt die Sterberate beim papillären Karzinom überhaupt nur um 10 %: Nach UNDERWOOD et al. 4,8 %, nach CRILE et al. 6 %, nach FRAZELL und FOOTE 9,9 %, nach WOOLNER et al. 7,2 %, nach FRANTZ 15,2 % (10 Jahre Beobachtungsdauer), nach HIRABAYASHI und LINDSAY 11,2 % (Zusammenstellung von TOLLEFSEN und DECOSSE).

Für differenzierte Tumoren wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26 % im Rieder-Institut gefunden; nach HALNAN überlebten 55 % seiner Patienten mit differenzierten Malignomen das 5. Jahr.

Nach HAYLES überlebten 85,7 % seiner Patienten mit differenzierten Geschwülsten das 15. Jahr, nach WINSHIP 82,4 % das 10. Jahr, nach GRANNER und BUCKWALTER 70 % das 10. Jahr, nach HALNAN 45 % das 7. und 41 % das 10. Jahr.

Bei den Patienten mit entdifferenzierten Tumoren überlebten im eigenen Krankengut 24 % das dritte Jahr, nach THOMAS und JENKINS 25 %, nach HALNAN 20 %. Nach

5 Jahren betrug der Prozentsatz im Rieder-Institut 11 %, nach BORST 0 %, in der Mayo-Klinik 1 % (zit. nach 6), nach GRANNER und BUCKWALTER 15 % und nach HALNAN 17 %.

Werden nur die Patienten mit Metastasen betrachtet, ergibt sich im Krankengut des Rieder-Institutes nach 5 Jahren ein Prozentsatz von 11 % lebenden Patienten. Nach EMRICH haben 12,6 % der Patienten mit Metastasen das 5. Jahr überlebt (325 Patienten aus der Literatur und eigene Kranke), nach TUBIANA und Mitarbeitern 32 %, nach HALNAN 29 %, nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 10 %, nach BLAHD und KOPILOWITZ 41 %, nach CATZ 17 %, nach BENUA 57 %, nach HAYNIE et al. 27 % und nach MALOOF 38 %.

Von den Patienten, die metastasenfrei waren, lebten im eigenen Krankengut nach 5 Jahren noch 27 %, nach TUBIANA et al. 44 %, nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 27 %.

Von den Patienten, deren Metastasen Jodspeicherung aufwiesen, lebten nach 5 Jahren noch 11 % im eigenen Krankengut, nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 18 %, nach TUBIANA, VALLEE, PEREZ und PIGNATARO 52 %.

Von den Patienten, deren Metastasen keine Jodspeicherung aufwiesen, haben 11 % das 5. Jahr überlebt, nach TUBIANA 0 %, nach SMITHERS, HOWARD und TROTT 0 %.

Tab. 27 Sammelstatistik der Überlebenszeiten

	3 Jahre	5 Jahre	8 Jahre	9 Jahre	10 Jahre
PARHOFER und KARNBAUM	9 %	6 %	-	-	-
THOMAS und JENKINS	43 %	16,3%	-	6,7%	-
PABST et al.	38 %	24 %	-	-	-
CATZ	55 %	-	-	-	-
MANOLAKIS	67 %	57 %	-	-	-
BLAHD und KOBLOWITZ	67 %	-	-	-	-
PEMBERTON	77 %	70 %	-	-	58 %
TUBIANA et al.	-	37 %	-	-	-
HALNAN	27 %	-	-	-	22 %
KLEIN (Sammel- statistik von 20 Autoren)	-	40,1%	-	-	-
eigene Fälle	32 %	18 %	3,4%	-	-

Tab. 28

Autoren	Gesamtzahl der Patienten	Differenzierte Formen (1)	Endifferenzierte Formen (2)	1, 1 Metastasierendes Adenom	1, 2 Differenziertes Adenokarzinom	1, 2, 1 Gollikulär	1, 2, 2 papillär	1, 2, 3 Gollikulär-papillär gemischt	1, 3 Struma Langhans	2, 1 Karzinom	2, 2 Sarkom	2, 3 Hämangio-endotheliom	2, 4 Karzino-Sarkom
Zuppinger Bern 1966	175	77 44%	77 44%	-	12 6,9%	-	12 6,9%	-	65 37%	19 11%	30 17%	21 13%	1 %
Borst 1966 München	161	58 36%	103 64%	-	58 36%	35 22%	23 14%	-	-	53 33%	-	-	-
Mayo-Klinik 1961 (Borst)	675	502 74%	173 26%	-	502 74%	109 16%	393 58%	-	-	42 6%	-	-	-
Granner u. Buckwalter 1963 (Iowa)	241	182 75%	59 25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saenger 1964 Cincinnati	67	49	18	-	49	10	26	13	-	18	-	-	-
Emrich 1964 Freiburg	354	261 74%	93 26%	-	-	133 38%	61 17%	47 13%	-	-	-	-	-
Thalmann Bern 1950 nach Egloff	139	32 22%	107 78%	13 9%	-	-	3 2%	-	16 11%	36 26%	39 28%	30 22%	2 2%
Egloff 1964 Zürich	147	46 31%	101 69%	9 6%	-	-	8 5%	-	29 20%	28 20%	37 25%	34 33%	2 1%
Pabst 1963 München	141	64 45%	77 55%	9 6%	33 23%	9 6%	14 10%	-	22 16%	63 45%	10 7%	-	4 3%
Breese 1963 Portland	217	210 97%	7 3%	-	210 97%	64 29%	128 59%	18 9%	-	7 3%	-	-	-
Waltherd Bern 1963	-	54%	46%	12%	40%	-	8%	-	32%	16%	14%	14%	2%
Tubiana 1963	109	71 65%	18 17%	-	71 65%	52 48%	19 17%	-	-	-	-	-	-
Halnan 1965 Manchester	344	140 41%	115 33%	-	-	-	-	-	-	115 33%	-	-	-
Smithers 1965	196	51 26%	97 49%	-	-	-	-	-	-	97 49%	-	-	-
Taylor 1965	214	136 64%	78 36%	-	136 64%	58 28%	78 36%	-	-	78 36%	-	-	-
Warren und Meissner	-	54%	46%	-	54%	9%	45%	-	-	31,5%	14,5%	-	-
Rieder-Insti- tut 1966	259	98 38%	108 41%	15 6%	48 19%	9 4%	23 9%	-	35 13%	81 31%	20 7,5%	1 0,5%	6 2%

4 ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil erfolgt an Hand von Arbeiten europäischer und amerikanischer Autoren eine ausführliche Besprechung der Ätiologie, der histologischen Einteilung, der Symptomatologie und der Klinik, der Differentialdiagnose und der Therapie der Struma maligna.

Der zweite Teil umfaßt die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 259 Patienten mit Struma maligna, die in den Jahren 1950 - 1966 im Rieder-Institut der Universität München behandelt wurden, sowie die Diskussion der Ergebnisse.

Die Zahl der Männer verhielt sich zur Zahl der Frauen wie 1 zu 2,45 (75 Männer, 184 Frauen). Die Überlebenszeiten der Frauen waren länger als die der Männer, da bei den weiblichen Patienten die differenzierten Karzinome überwiegen (41 %), während der Prozentsatz bei den Männern nur 32 % betrug. Ferner liegt das Durchschnittsalter der Männer höher als das der Frauen: 63 % der Frauen waren älter als 50 Jahre und 70 % der Männer. Andererseits wurde von mehreren Autoren mitgeteilt, daß das Schilddrüsenkarzinom bei Männern wesentlich bösartiger verlaufe.

72 Patienten waren bei Erkrankungsbeginn 51 - 60 Jahre alt; sie stellten die größte Gruppe (28 %). 86 % der Patienten waren über 40 Jahre alt. Die 8-Jahres-Überlebensrate der Patienten unter 20 Jahren betrug 100 %, die der 31 - 40jährigen 18 % und von den Patienten über 60 Jahre überlebte keiner das 8. Jahr. Dies stimmt mit den Beobachtungen überein, daß das Schilddrüsenkarzinom bei jüngeren Kranken wesentlich gutartiger verläuft als bei älteren.

Bei der Aufgliederung in die Histologie ergab sich folgendes Bild: Bei 15 Patienten (6 %) war die histologische Diagnose "metastasierendes Adenom", bei 48 Patienten (19 %) "differenziertes Adenokarzinom", bei 35 Patienten (13 %) "wuchernde Struma Langhans", bei 81 Patienten (31 %) "anaplastisches Karzinom", bei 6 Patienten (2 %) "Karzinosarkom" und bei 21 Patienten (8 %) "Sarkom". In 28 Fällen lautete die histologische Diagnose lediglich "Struma maligna" (11 %) und bei 25 Patienten (10 %) war die Histologie nicht bekannt.

138 Patienten (53 %) wiesen bereits vor Behandlungsbeginn Metastasen auf, die in 33 % regionär waren, in 35 in der Lunge und in 21 % im Skelett lokalisiert waren. Insgesamt wurden in 40 % Lungenmetastasen festgestellt (bei 104 Patienten); da im Verlaufe der Behandlung bei weiteren 36 Patienten Metastasen auftraten, belief sich die Gesamtzahl der Patienten mit Metastasen auf 67 %.

Bei 20 % der Patienten wurde postoperativ eine Speicherung von radioaktivem Jod in den Metastasen festgestellt; nach Behandlung mit TSH zeigte sich bei 25 % der 174 Patienten mit Metastasen im Szintigramm Radiojodspeicherung.

3 Jahre nach Behandlungsbeginn lebten noch 71 von 220 Patienten (= 32 %). 36 von 199 Patienten (= 18 %) überlebten das 5. Jahr und 6 von 178 (= 3,4 %) das 8. Jahr nach Behandlungsbeginn. Bei 39 lebenden Patienten lag der Behandlungsbeginn am Stichtag weniger als 3 Jahre zurück, bei 60 Kranken weniger als 5 Jahre und bei 81 weniger als 8 Jahre.

Insgesamt lebten am Stichtag (1.5.66) noch 87 Patienten, während 172 bereits verstorben waren.

Das papilläre Adenokarzinom hat im Krankengut des Rieder-Institutes die beste Prognose; 1 Jahr nach Behandlungsbeginn lebten noch 83 % der Patienten, das 3. Jahr überlebten 58 %, das 5. Jahr 50 % und das 8. Jahr 17 %.

Für die differenzierten Tumoren wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26 % gefunden, für die undifferenzierten Tumoren betrug sie 11 %.

Von den Patienten mit Metastasen überlebten 11 % das 5. Jahr, von denen ohne Metastasen 27 %. Von 35 Patienten mit jodspeichernden Metastasen überlebten 21 das 1. Jahr, von 30 überlebten 8 das 3. Jahr und von 28 überlebten 3 das 5. Jahr.

Von 95 Patienten mit Metastasen ohne Jodaufnahme lebten nach 1 Jahr noch 39, von 91 lebten nach 3 Jahren noch 21 und von 85 lebten nach 5 Jahren noch 23. Für beide Gruppen ergibt sich damit eine Überlebensrate von 11 % für das 5. Jahr.

Bei 202 Patienten sind die Stadien zu Behandlungsbeginn bekannt.

Stadium T1 Na/Nb/Nc wiesen 17 Patienten auf, T1 M: 5 Patienten

T2 Na/Nb/Nc: 46 Patienten, T2 M: 30 Patienten, T3 Na/Nb/Nc: 31 Patienten

T3 M: 44 Patienten, T4 Na/Nb/Nc: 14 Patienten, T4 M: 15 Patienten.

Mit fortgeschrittenem Stadium zeigte sich eindeutig eine Abnahme der Überlebenszeit.

Im Vergleich der Behandlungsarten ergab sich, daß die Kombination Operation, J131- und Hormontherapie die besten Ergebnisse sowohl bei Patienten mit als auch ohne Metastasen hatte. 11 von 17 überlebten das 5. Jahr bzw. 2 von 6 Patienten (Graphik 17 - 20 und Tabelle 17 - 20).

5 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) von ALBERTINI, A.: Histologische Geschwulsthistologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955
- 2) BALL, F. und DIETHELM, L.: Zur Bewertung von Speicherausfällen im Szintigramm, 2. Jahrestagung Ges. Nucl. Med. 1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965, 197 - 404
- 3) BLACK, B., KIRK, T. and WOOLNER, L. B.: Multicentricity of Papillary Carcinoma of the Thyroid, Influence of Treatment, J. Clin. Endocrin. 9, (1960), 130 - 135
- 4) BLAHD, W. H. and KOPLowitz, J. M.: Postoperative Treatment of Thyroid Cancer with Radioactive Iodine, J. Nucl. Med. 5, (1964), 119 - 124
- 5) BONTE, F. J.: Radioiodine and the Child with Thyroid Cancer, Amer. J. Roentg. 95, (1965), 1 - 24
- 6) BORST, H. G.: Struma maligna, MMW 108, (1966), 316 - 320
- 7) BREESE, M. W.: Cancer of the Thyroid of Women of Childbearing Age, Amer. J. Obstet. Gyn. 86, (1963), 616 - 621
- 8) CATZ, B.: Treatment of Cancer of the Thyroid postoperatively with Suppressive Thyroid Medication, Radioactive Iodine and TSH, Cancer 12, (1958), 371
- 9) CLARK, R. L., HICKEY, R. C., BUTLER, J. J., IBANEZ, M. L., BALANTINE, A. J.: Thyroid Cancer Discovered Indidentally during Treatment for an Unrelated Head and Neck Cancer, Ann. Surg. 163, (1966), 665 - 671
- 10) CRILE, G.: The Endocrine Dependency of Papillary Carcinomas of the Thyroid, J. Am. Med. Ass. 195, (1966), 721 - 724
- 11) CRILE, G.: Late Results of Treatment for Papillary Cancer of the Thyroid, Ann. Surg. 160, (1964), 178 - 182
- 12) DOBYNS, B.: Cancer of the Thyroid, Radical Surgery, Radiation or Normal Suppression Therapy, S. Clin. North America 42, (1962), 481
- 13) DOERING, P.: Zur Differentialdiagnose kalter Adenome der Schilddrüse mit der Szintigraphie nach Gabe von Hg-197-Chlorid; 2. Jahrestagung Ges. Nucl. Med. 1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965, 405 - 409
- 14) DOERING, P.: Ergebnisse der Colorszintigraphie, 2. Jahrestagung Ges. Nucl. Med. 1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965, 199 - 204

- 15) DOERR, W. : Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1966
- 16) DONTENWILL, W. : Die jetzigen Kenntnisse und theoretischen Vorstellungen von der Ätiologie und Pathogenese bösartiger Geschwülste, Med. Klin. 58, (1963), 1949 - 1952
- 17) EGLOFF, B. : Bösartige Schilddrüsengeschwülste mit besonderer Berücksichtigung maligner Rezidive primär gutartiger Kröpfe, Schweizer Med. Woch. 91, (1961), 424
- 18) EGLOFF, B. und HEIDINGER, CH. : Zum Begriff der wuchernden Struma Länghans, Schweizer Med. Woch. 94, (1964), 1417 - 1419
- 19) EICKHOFF, W. : Die Schilddrüse, Morphologie, Funktion und Klinik, Barth-Verlag, München, 1966
- 20) EMRICH, D. : Ergebnisse der Radiojodtherapie der Struma maligna, Verh. D. Ges. Inn. Med. 70. Kongreß 1964, Bergmann-Verlag, München (1964) S. 870 - 879
- 21) EMRICH, D., HAUSWALDT, CH., HOFFMANN, G., KEIDERLING, W. : Rezidiv einer Struma maligna in der Schwangerschaft, Med. Welt, (1964), 499 - 501
- 22) EMRICH, D., PFANNENSTIEL, P., KEIDERLING, W., HOFFMANN, G. : Die Hormonsynthese in der Rattenschilddrüse unter verschieden starkem Einfluß von thyreotropem Hormon, Nuclear-Medizin Band III, (1966),
- 23) FANCONI, G. und WALLGREN, A. : Lehrbuch der Pädiatrie, Schwabe & Co. Basel, Stuttgart, (1967)
- 24) FRASER, F. : Genetical Aspects of Carcinoma of the Thyroid in: PITT-RIVERS, R. and TROTTER, W. R. : The Thyroid Gland, Butterworths, London, 1964
- 25) FRAZELL, E. and TOOTE, F. : Papillary Thyroid Carcinoma, Cancer 8, (1955) 1164
- 26) GRANNER, D. K. and BUCKWALTER, J. A. : Poorly Differentiated Carcinoma, Carcinoma of the Thyroid Gland, Surg. Gyn. and Obstet. 116, (1963), 650 - 656
- 27) GUMMEL, H. P. : Derzeitige Problematik der Kombinationsbehandlung bösart. Geschwülste

- in DOERR, W.: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1966, S. 47 - 53
- 28) HAHN, J.: Die Struma maligna und ihre Behandlung mit radioaktivem Jod, Med. Diss., 1963, Heidelberg
 - 29) HALNAN, K. E.: Techniques and Dosage in Treatment of Thyroid Cancer, Proc. Roy. Soc. Med. 56, (1963), 723 - 726
 - 30) HALNAN, K.: The Place of Non-surgical Methods in Diagnosis and Management and the Longterm Value of Treatment of Thyroid Cancer, Brit. J. Surg. 52, (1965), 736 - 740
 - 31) HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, (1960)
 - 32) HARCOURT - WEBSTER, J. N.: Secondary Neoplasma of the Thyroid Presenting as a Goitre, J. Clin. Path. 18, (1965), 282
 - 33) HAYNE, T. P., NOFAL, M. M., BEIERWALTES, W. H.: Treatment of Thyroid Carcinoma with J131, J. Am. Med. Ass. 183, (1963), 303 - 306
 - 34) HAZARD, J. B. and SMITH, D. E.: The Thyroid, Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1964
 - 35) HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966
 - 36) HELLNER, H., NISSEN, R., VOSSCHULTE, K.: Lehrbuch der Chirurgie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1967
 - 37) HORST, G.: Radiodiagnostik von Struma und Schilddrüsenkrebs und Untersuchungen zur Frage einer Jodfehlverwertung in derer Pathogenese, in: Krebsforschung und Krebsbekämpfung, Sonderbände zu Strahlentherapie, Bd. 34, S. 150-176, Urban und Schwarzenberg, München, 1956
 - 38) HORST, W. in: SCHWIEGK, H. und F. TURBA: Künstlich radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, B. II, S. 909, Springer-Verlag, Berlin- Göttingen, Heidelberg, 1961
 - 39) HORST, W.: Radiologische Diagnostik und Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen bzw. -tumoren; Strahlenforschung und Strahlenbehandlung Band III, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 1965
 - 40) HORST, W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod, Der Internist 1, (1960), 373 - 384

- 41) HYMMEN, U. : Ergebnisse der Strahlentherapie von Patienten mit Struma maligna in Heidelberg 1948 - 1962, Med. Diss. 1965, Heidelberg
- 42) KEMINGER, K. : Fehler und Gefahren der radikalen Halsdissection in der Chirurgie der Struma maligna, MMW 108, (1966), 321 - 323
- 43) KLEIN, E. : Die malignen Schilddrüsen-Tumoren, Verh.d.Deut.Ges.Inn.Med. 66.Kongreß 1960, Bergmann-Verlag, München, (1960), S.336
- 44) LINDSAY, S. : Thyroid Carcinoma, in: PITT-RIVERS, R. und TROTTER, W. R. : The Thyroid Gland, Butterworths, London, 1964
- 45) MANOLAKIS, P. : Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Schilddrüsenmalignomen, Med.Diss.1963, Tübingen
- 46) MARTZ, G. und MEIER, E. : Über die Radiojodbehandlung der Struma maligna, Schweizer MW 94, (1964), 825 - 855
- 47) MC.CREADY, V. R. : Unusually high NASAL UPTAKE of Radioactive Iodine during Treatment for Carcinoma of the Thyroid, Am.J.Roentg., Rad. Ther., Nucl. Med. 96, (1966), 593 - 595
- 48) MITCHELL, J. S. : The Treatment of Cancer, Cambridge University Press 1965
- 49) PABST, H. W. und PILZ, E. : Über die Diagnostik von Schilddrüsenstörungen mit radioaktivem Jod, MMW 98 (1956), 41 - 46
- 50) PABST, H. W. : Diagnostik und Therapie thyreoidaler und extrathyreoidaler Erkrankungen mit radioaktivem Jod, MMW 100, (1958), 1883 - 1888
- 51) PABST, H. W., STROHM, CH. und NUMBERGER, J. : Klinik und Therapie der malignen Struma, Verh.d.Ges.Inn.Med. 66.Kongreß 1960, Bergmann-Verlag München, S.349
- 52) PABST, H. W., STROHM, CH, NUMBERGER, J. und SCHENDEL, U. : Klinik und Therapie der malignen Schilddrüsentumoren, Ther. Umschau XVIII, (1961),
- 53) PABST, H. W., FREY, K. W., STROHM, CH. und HEINZE, H. G. : Radiojodtherapie der malignen Schilddrüsentumoren und ihre Problematik, 1.Jahrestagung dtsh. Ges. Nucl. Med. 1963, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1964, 331-338
- 54) PABST, H. W., HEINZE, H. G., FREY, K. W. und HÖR, G. : Über die Bedeutung der zusätzlichen Hormonbehandlung bei der Radiojodtherapie maligner Schilddrüsentumoren, 2. Jahrestagung dtsh. Ges. Nucl. Med. 1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965, 389 - 395

- 55) PABST, H. W., FREY, K. W., STROHM, CH. und HEINZE, H. G.: Ergebnisse der Radiojodtherapie bei malignen Schilddrüsentumoren mit bes. Berücksichtigung der Hormonbehandlung, Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 70. Kongreß 1964 Bergmann-Verlag, München (1964), 908 - 912
- 56) PARHOFER, R. und KARNBAUM, S.: Klinik und Therapie der Struma maligna MMW 105, (1963), 1458 - 1464
- 57) PEMBERTON, J.: Cancer of the Thyroid, Am. Cancer Assoc., New York, 1954
- 58) PFEIFER, K. H.: Das Schilddrüsenkarzinom, in: BARTELSHEIMER, H. und MAURER, H. J.: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, Thieme-Verlag, Stuttgart, (1962), 538 - 566
- 59) PIER, J. W. and HEMPELMANN, L. H.: Radiation-induced Thyroid Carcinoma, Ann. New York Academy Sciences 114, (1964), 838 - 848
- 60) PITT-RIVERS, R. und TROTTER, W. R.: The Thyroid Gland, Butterworths, London 1964
- 61) PÖRTNER, J. und UNGEHEUER, E.: Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz, Med. Welt (1967), 1302 - 1304
- 62) RAVENTOS, A. and WINSHIP, T.: The Latent Interval for Thyroid Cancer Following Irradiation, Radiology 83, (1964), 501 - 508
- 63) RAWSON, R. W.: Carcinoma of the Thyroid, in: WERNER, S. C.: The Thyroid, S. 472, Harper & Row (Hoeber Medical Book) New York, 1962
- 64) REDON, H. et DUPAS, M.: Les cancers du corps thyroïde (Indications thérapeutiques, à propos d'une série de 55 cas), Ann. Chir. No. 11-12, (1966), 711 - 731
- 65) REINWEIN, H.: Das Kropfleiden - Die Strumen, in DENNIG, H.: Lehrbuch der Inneren Medizin, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964, S. 480 - 482
- 66) RICCABONA, G. and BENESOVSKY, M.: Biological Changes in the Course of Metastatic Carcinoma of the Thyroid and their Significance for Therapy, Internat. Surg. 45, (1966), 88 - 94
- 67) RICHARDSON, P. J.: A study of the lymphatic drainage of the Human Thyroid, Brit. J. Surg. 51, (1964), 73
- 68) SACHATSCHEV, A., RAITSCHEV, R. und ORESCHKOV, M.: Über die Indikationen von Radiojod ($J-131$) bei der Schilddrüsenkrebs-Behandlung, Strahlenther. 130, (1966), 220 - 225

- 69) SAENGER, E. L., BARRET, C. M., PASSINO, J. W., SELTZER, R. A.,
DOOLEY, W. D.: Experiences with J-131 in the Management of Carcinoma
of the Thyroid Radiol. 83, (1964), 892 - 901
- 70) SCHÄPLER, W.: Über das Ergebnis einer Nachuntersuchung strumektomierter
Patienten, Med. Diss. 1963, F.U. Berlin
- 71) SCHNEIDER, C.: Behandlung der Thyreotoxikose mit Radiojod, Strahlenther.
127, (1965), 65 - 86
- 72) SCHNEPPER, E.: Vergleichende experimentelle und klinische Untersuchungen
von Co-60-gamma-Strahlen und 200 kV-Röntgenstrahlen, Westdeutscher Ver-
lag, Köln und Opladen, 1963
- 73) SCHUHMACHER, S.: Klinik und Therapie der Struma maligna, Med. Diss., 1962,
München
- 74) SCHWARZ, G. und HUHNSTOCK, K.: Die Behandlung von Hyperlipämien und
Hypercholesterinämien mit D-Trijodthyronin, Dtsch. Med. Woch. 29, (1964),
1635 - 1640
- 75) SCRIMSHAW, N. S.: Geographic Pathology of Thyroid Carcinoma, in: HAZARD,
J. B. and SMITH, D. E.: The Thyroid, Williams & Wilkins, Baltimore, 1964
- 76) SIEGMUND, G., HAWLICZEK, F. und ZITA, G.: Radiojodtherapie bei einem
Fall von wuchernder Struma Langhans mit multiplen Knochenmetastasen,
Wiener Klin. Woch. 20, (1963), 410 - 412
- 77) SILLIPHANT, W. M., KLINCK, G. H. and LEVITIN, M. S.: Thyroid Carcinoma
and Death Cancer 17, (1964), 513 - 525
- 78) SLOAN, L. and FRANTZ, V. K.: in: WERNER, S. C.: The Thyroid, S. 469,
Harper & Row (Hoeber Medical Book) New York, 1962
- 79) SMITHERS, D. W., HOWARD, J. and TROTT, N. G.: Treatment of Carcinoma
of the Thyroid with Radioiodine, Brit. Med. J. 2, (1965), 969 - 974
- 80) STEINER, H. und SALIS-SAMADEN, R.: Strahlenvorbehandlung und Operabilität
maligner Strumen, Bruns' Beiträge zur klin. Chir. Band 213, (1966), 188-192
- 81) TATA, J. R. and POCHIN, E. E.: Thyroid Cancer, in: PITT-RIVERS, R. and
TROTTER, W. R.: The Thyroid Gland, Butterworths, London, 1964
- 82) TAYLOR, S.: Surgical Treatment of Carcinoma of the Thyroid, Brit. J. Surg. 52,
(1965), 740 - 742

- 83) THIEMANN, K. : Möglichkeiten und Grenzen der radiologischen Diagnostik von Schilddrüsen-Tumoren, *Strahlenther.* 139, (1966), 321 - 340
- 84) THOMAS, C. G. and JENKINS, S. G. : Hormonal and Isotope Measures in Thyroid Carcinoma, *Ann.Surg.* 157, (1963), 960
- 85) TOLLEFSEN, H. R., DECOSSE, J. J., HUTTER, P. V. P. : Papillary Carcinoma of the Thyroid, *Cancer* 17, (1964), 1035 - 1044
- 86) TOLLEFSEN, H. R., DECOSSE, J. J. : Papillary Carcinoma of the Thyroid, *Am. J. Surg.* 108, (1964), 547 - 551
- 87) TOLLEFSEN, H. R. and DECOSSE, J. J. : Papillary Carcinoma of the Thyroid, *Am. J. Surg.* 106, (1963), 728 - 734
- 88) TUBIANA, M., VALLEE, G. et MABILLE, J. P. : L' iode radioactif et la cancer de la Thyroïde, *J.Radiol.Electr.* 44, (1963), 381 - 396
- 89) TUBIANA, M., VALLEE, G., PEREZ, R. et PIGNATARO, E. : Le devenir lointain des cancers de la thyroïde traités par l' iode radioactif, 2. Jahres-
tagung Ges. Nucl. Med. 1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965, 367-379
- 90) VANOTTI, A., LEMARCHAND-BERAUD, TH. et SCAZZIGA, B. : Jodstoff-
wechselstörungen beim Schilddrüsenkarzinom, 2. Jahrestag. Ges. Nucl. Med.
1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965, 381 - 387
- 91) VICKERY, A. L. : Radiation and Carcinogenesis, in: HAZARD, J. B. and SMITH,
D. E. : The Thyroid, Williams & Wilkins, Baltimore, 1964
- 92) WALTHARD, B. : Das Einteilungsschema bei Struma maligna, *Wiener Med. Woch.*
113, (1963), 818 - 820
- 93) WELTI, H. : Malignant Tumors of the Thyroid, *Transact. Am. Goither Assoc.* 1953
- 94) WELTI, H. : Das Schilddrüsenkarzinom und seine Therapie, *Wiener Med. Woch.*
113, (1963), 820 - 823
- 95) WELTI, H., GUGUENIN, R., ROUJEAU, J. : Cancers de la thyroïde. A propos
d' une série de 233 cas opérés, *Bulletin du cancer* 43, (1956), 171 - 179
- 96) WELTI, H. : Cancer de la thyroïde chez l' enfant, *Mém. Académ. Chir.* 82, (1956),
1002
- 97) WELTI, H. et AUBERTIN, D. : Cancer du sein révélé par une poussée évolutive
aiguë consécutive à un test radioactif, *Mém. Académ. Chir.* 88, (1962) 231-234
- 98) WELTI, H. : A propos des adénopathies cervicales des cancers papillaires de la
thyroïde, *Mém. Académ. Chir.* 87, (1961), 778 - 789

- 99) WERNER, S.C.: The Thyroid, Harper & Row (Hoeber Medical Book),
New York 1962
- 100) WILLIAMS, E.D.: A Review of 17 cases of Carcinoma of the Thyroid and
Phaeochromecytoma, J.Clin.Path. 18, (1965), 288
- 101) WILLIAMS, E.D.: Diarrhoea and Thyroid Cancer, Proc.Roy.Soc.Med. 59,
(1966), 602 - 603
- 102) zum WINKEL, K.: Die externe Strahlenbehandlung der Struma maligna,
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 1964, Bergmann-Verlag München, (1964),
879 - 884
- 103) WOLFF, M.: Die Analyse eines Krankengutes von 2666 Schilddrüsen-Ope-
rierten hinsichtlich Struma maligna einschließlich deren Nachforschungs-
ergebnisse, Med.Diss. 1962, Magdeburg
- 104) ZUPPINGER, A.: Die Struma maligna, Praxis, 55, (1966), 550 - 556

LEBENS LAUF

Am 26. Juli 1943 wurde ich, Gabriele Christine Kasten, in Königsberg als erstes Kind des Dr. med. Waldemar Kasten und seiner Ehefrau Ursula geboren. Im September 1949 begann ich meine Schulzeit in Augsburg. In den Jahren 1953 - 1962 besuchte ich das Humanistische Gymnasium bei St. Anna in Augsburg; dort legte ich am 18. Juli 1962 die Reifeprüfung ab.

Im Oktober 1962 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München für das Studium der Medizin. Das Physikum bestand ich in München im April 1963 und das Staatsexamen am 7. August 1968.



